



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096477- -00005-0000

Fecha: 2012-06-15 16:52:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 74

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

☒ Patente de invención

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11-096-477

Solicitante: PANACEA BIOTEC LTD.

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

Título de la Nueva Creación: SUSPENSION FARMACEUTICA DE LIBERACION DOBLE

Gaceta: 640 de 15 de marzo de 2012, No. de publicación 182

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

TECNOQUIMICAS S.A.

Nombre o denominación / Razón social completa

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 890 300 466-5

Dirección Calle 23 No. 7-39

Ciudad Cali

Teléfono (092) 882.55.55

Fax: (092) 883.88.59

E-mail:

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

79`152.473

44655

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

T.P. No. _____

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

6. Fundamentos de la oposición

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

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI

☒

NO

☐

7. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No.

120060002

120059998

Fecha:

15-06-12

☒

Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.

☒

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☒

Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

Nombre y apellidos

Firma

79.152.473

C.C.

44655

T.P.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 11-096-477

TÍTULO SOLICITADO: SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN DOBLE.

PUBLICACIÓN: Gaceta 640 de 15 de marzo de 2012, N° de publicación 182.

SOLICITANTE: PANACEA BIOTEC LTD.

APODERADO: DILIA MARIA RODRIGUEZ D` ALEMAN.

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 11-096-477, 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 suspensiones farmacéuticas de liberación doble que se suministran oralmente, que tienen una primera porción que comprende una forma de liberación inmediata del activo en la forma de solución o gránulos o forma suspendida en el vehículo/medio preferiblemente en la forma de solución y una segunda porción que comprende una forma de liberación sostenida del activo en la forma de microgránulos/micropartículas suspendidos en la fracción de liberación inmediata del agente activo solubilizado que comprende un núcleo y al menos una cubierta apropiada para forma de dosificación líquida para la administración de los ingredientes activos, en donde el núcleo comprende al menos un agente activo o sus sales, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos; opcionalmente al menos uno no soluble en agua, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y al menos una cubierta que comprende al menos un polímero no soluble en agua independiente del pH junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.; 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 atendiendo al concepto de unidad de invención revelado en el artículo 25 de la Decisión 486 - Artículo 25.- *La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.*- y teniendo en cuenta lo expresado en el Manual Para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la CAN respecto a la unidad de invención – *“La falta de unidad inventiva puede identificarse con la mera lectura de la solicitud, en particular de las reivindicaciones, antes de identificar el estado de la técnica. En este caso, se ha determinado la falta de unidad de invención “A PRIORI”; nos referimos entonces al contenido de la reivindicación 1, en donde se revela una suspensión farmacéutica con ciertas características*

técnicas y en donde su parte final se revelan además “*sales farmacéuticamente aceptables, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas*”, es indispensable indicar que la obtención de este tipo de variaciones o derivaciones de una misma estructura química, en este caso del principio activo incluido en la suspensión, no conforman un único concepto inventivo, porque mientras la elaboración de una suspensión hace parte de las actividades de un formulador farmacéutico, la obtención de derivados, sales y variaciones de una misma estructura química hacen parte de las actividades netamente químicas y/o fisicoquímicas a través de las cuales se pueden descubrir o revelar estas características inherentes a toda sustancia. Lo anterior, complementado además con el no soporte de estas variaciones y derivaciones estructurales del mencionado principio activo, dado que en el capítulo descriptivo no se encuentra información que soporte la obtención de “*sales farmacéuticamente aceptables, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas*”, tal y como lo exige el artículo 30 de la Decisión 486.

En un segundo aspecto, y esta vez refiriéndonos a las reivindicaciones 13 a 15, en donde se hace mención explícita al uso o al tratamiento terapéutico de trastornos del trastornos tales como infecciones virales, infecciones bacterianas, hipertensión, insuficiencia cardíaca, entre otro; claramente dichas reivindicaciones contravienen 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 diagnostico aplicados a los seres humanos o a animales.*”

Por otra parte, también es importante indicar que la selección de excipientes para la elaboración de productos farmacéuticos, de acuerdo con sus características fisicoquímicas, que se evalúan rutinariamente a través de los ensayos de preformulación y formulación; corresponde a las habilidades de una persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos, y por lo tanto, la elaboración de composiciones tales como suspensiones o el recubrimiento de partículas para conseguir un efecto diferente a la liberación inmediata, no pueden sustentar nivel inventivo alguno, más cuando dichas

estrategias tecnológicas para la elaboración de suspensiones¹ y recubrimientos para liberación modificada², se encuentran ampliamente descritos en el estado de la técnica. De especial atención resulta la inclusión de un polímero insoluble en agua y un agente lipídico en el núcleo del microgránulo que comprende el principio activo, dado que son esas inclusiones características de las matrices lipídicas³ y las matrices poliméricas⁴, reconocidas ampliamente en el estado de la técnica para obtener liberaciones modificadas.

Ahora bien, la solicitud colombiana en cuestión también menciona en su reivindicación 10 *“las formulaciones en polvo o gránulos se pueden fabricar al usar las técnicas de granulación de fusión en caliente”, por lo que cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer que dicha técnica (conocida también como melt granulation) es una estrategia tecnológica de formulación ampliamente reconocida. 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 ambas*⁵.

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 en torno a 50-80°C, tanto de naturaleza hidrófila como lipófila, tal y como sucede en el proceso de obtención reivindicado por la solicitud en cuestión.

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

¹ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 299 a 316. Volumen II. Páginas 50 y 51.

² Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica Volumen II. Páginas 146 a 155.

³ Ibíd. Páginas 402 a 404.

⁴ Ibíd. Páginas 418 y 419.

⁵ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 201 a 202.

mezcla y de la elección de las condiciones del proceso, es posible obtener gránulos o incluso pellets⁶. 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 industrial⁷.

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 de 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 y/o capsulas, es importante 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 final⁸.

⁶ 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.

⁷ Ibid.

⁸ Ibid.

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 trabajo⁹.

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 numerosas sustancias hidrófobas como el monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, Compritol 888 Ato (Glyceryl behenate), Gelucire 50/13 (Polyglycolized glyceride) y otros tipos de grasas y alcoholes. Entre las sustancias hidrófilas mas empleadas destacan el polietilenglicol (PEG 6000) (36) y el poloxamer 188 (Lutrol F68)¹⁰.

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 granulado¹¹.

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

⁹ Ibid.

¹⁰ Ibid.

¹¹ Ibid.

Por otro lado la publicación WO 2007/143156 publicada el 13 de diciembre de 2007 revela lo siguiente:

The field of the invention is a pulsed-release formulation for a pharmaceutical composition comprising phenylephrine. The pharmaceutical composition comprises an immediate-release component and an enteric-coated component formulated together as a solid form or as a liquid suspension for administration to an individual.

(...)

For purposes of distribution and storage, the immediate-release portion of phenylephrine may be combined in solid form with the delayed-release enteric-coated microcrystals containing a second portion of phenylephrine as a mixture of solids. For example, powdered phenylephrine may be physically mixed with a powder of phenylephrine-containing enteric-coated microcrystals. The combined powder can be packaged for distribution to hospitals or pharmacies, and stored for a prolonged period such as two years. For ease of administration to an individual, a liquid formulation can be made or "reconstituted" by addition of the mixed powder to water or other liquid to yield a suspension or dispersion of particles in a liquid. In

(...)

the suspension may be aqueous or non-aqueous or a mixture of aqueous and non-aqueous as in an emulsion, or may be described as a syrup. Examples of suitable liquids include water, sorbitol, glycerin, or one or more edible oils. In a preferred embodiment, the reconstituted formulation is aqueous.

(...)

According to the invention, an amount of phenylephrine is formulated for immediate release. By immediate release is meant that the active agent is available for absorption by the processes of disintegration and dissolution such that the active agent begins to elicit its decongestant effect essentially upon administration. In a preferred embodiment, the immediate-release portion of phenylephrine is dissolved or suspended by the liquid in forming a liquid formulation.

A second amount of phenylephrine in the pharmaceutical compositions according to the invention is incorporated in an enteric-coated microcrystal which can be suspended in the liquid formulation. The term microcrystal is not intended to be limiting, and includes particles, microparticles, beads, microbeads, powders, granules, pellets, micropellets, non-

(...)

disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties. The microcrystals can be formed from standard pharmaceutical ingredients such as one or more of lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxy methyl cellulose, starch, starch derivatives, sugar, polyvinylpyrrolidone, crospovidone, and the like. The microcrystals may further contain one or more standard excipients in the art such as calcium, dicalcium phosphate, calcium sulfate, disintegrants, glidants, magnesium stearate, matrix-forming agents, acacia, butylparaben, carnauba wax, rosin, and the like. The microcrystals preferably have an average particle size of about 200 to about 300 microns. In one embodiment, about 90% or more of the microcrystals have a particle size between about 200 to about 300 microns. In other less preferred embodiments, the particles may be in the range of 100 – 500 microns.

(...)

1. A pharmaceutical composition comprising an immediate-release component in a solid form and a delayed-release component in a solid form, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A pharmaceutical composition comprising an immediate-release component and a delayed-release component suspended or dissolved in a liquid, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The composition according to claim 2, wherein the liquid is aqueous.

(...)

10. The composition according to claim 2, wherein the average particle size of the microcrystals is from about 200 microns to about 300 microns.

(...)

16. The composition according to claim 2, wherein the enteric coating is formed from one or more polymers selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl cellulose acetyl succinate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, ammoniomethacrylate copolymers, and mixtures of two or more thereof.

(...)

19. The composition according to claim 1 or 2, further comprising at least one active selected from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more said actives.

Como se puede apreciar claramente, este documento anticipa todas las características técnicas esenciales que definen a las formulaciones tipo suspensión de liberación dual descritas en la solicitud colombiana en trámite;

inclusive respecto a los excipientes utilizados, a los tamaños de partícula, al tipo de recubrimiento empleado en las micropartículas de liberación controlada, y si bien es cierto que la fenilefrina no hace parte de los ingredientes activos que menciona la solicitud colombiana en cuestión, el documento es a todas luces una guía para cualquier persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos que quieran formular cualquier otro principio activo en este mismo tipo de suspensiones duales.

Así las cosas y 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 todos los documentos mencionados en el acápite de Fundamentos de la Oposición.

VII. ANEXOS

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

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

VIII. NOTIFICACIONES

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

ascendente a-b es igual que los diagramas tipo A (figura 3.20) y corresponde a la formación de un complejo soluble. En el punto b se alcanza el límite de solubilidad del complejo, de modo que si se añade más ligando se forma más complejo (figura 3.20, línea b-c), que finalmente precipitará. Por este motivo, el uso de los complejos de tipo B para incrementar la solubilidad tiene limitaciones; si no hay un exceso de ligando, el equilibrio de la reacción 3.47 se desplaza hacia la izquierda, y el complejo se disocia, precipitando el principio activo.

3.6.3. Dispersiones sólidas

La solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de dispersiones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-dsecación o una mezcla de ambas. Las sustancias más utilizadas han sido la urea, PVP, PEG de elevado peso molecular, ácidos cítrico, succínico, ácidos biliares, dextrano y azúcares (manitol, sorbitol, glucosa, galactosa, etc.). El método de obtención influye en las propiedades de las dispersiones sólidas. Así, la velocidad de disolución de dispersiones sólidas de naproxeno-PVP obtenidas por liofilización son mayores que las obtenidas por coevaporación. Entre tres preparaciones de PVP de distinto peso molecular, K15 (10.000), K30 (40.000) y K90 (360.000), obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es $K15 > K30 > K90$. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta peores propiedades en relación a la velocidad de disolución, posiblemente porque incrementa la viscosidad de la capa de difusión alrededor de las partículas.

Las dispersiones sólidas no son una simple mezcla física de dos componentes, pues el fármaco se encuentra disperso en la matriz. Dependiendo del estado fisiológico del sistema, se distinguen varios tipos:

- a) *Formación de eutécticos.* Una mezcla eutéctica se caracteriza porque sus componentes son miscibles entre sí en estado líquido en todas las proporciones, mientras que son totalmente inmiscibles en estado sólido. El punto de congelación de la mezcla líquida es inferior al de cada componente por separado. La temperatura más baja a la que se congela cualquier mezcla de ambos se denomina "temperatura eutéctica"; por debajo de ella no existe fase líquida. El punto eutéctico (fusión fácil) corresponde a una composición definida de fármaco y matriz. La reducción del tamaño de partícula incrementa la velocidad de disolución y la disminución de la temperatura de fusión del fármaco eleva la solubilidad.
- b) *Solución sólida.* El fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz, como si de una disolución líquida se tratara. Existe una miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente, y generalmente son sólo miscibles dentro de unos límites (dispersiones sólidas de miscibilidad

parcial). Si se enfría una mezcla líquida de ambos existe también la temperatura de eutexia en la que coexisten en equilibrio las disoluciones del fármaco en la matriz, y viceversa. Es el caso, por ejemplo, de seofulvina y el ácido succínico.

- c) *Dispersiones vítreas*. Se obtienen estos sistemas cuando se procede al enfriamiento muy rápido del producto fundido, que no le permite ordenarse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobreenfriados (vidrio). El fármaco puede hallarse disuelto o precipitado, formando una solución o una suspensión vítrea. Es típico de los azúcares y de las macromoléculas con grupos capaces de formar puentes de hidrógeno.
- d) *Dispersiones amorfas*. El principio activo se encuentra como un precipitado sólido al estado amorfo en la matriz, que a su vez puede hallarse en estado amorfo o cristalino. Sistemas de estas características se obtienen también mediante algunos procedimientos de microencapsulación.

3.6.4. Solubilización micelar

Los tensioactivos son agentes solubilizantes porque en virtud de sus propiedades humectantes y asociativas son capaces de dispersar sustancias insolubles en agua. Son sustancias anfífilas que a bajas concentraciones existen como moléculas individuales y pueden adsorberse a la superficie de otras moléculas. A partir de una determinada concentración se produce una agregación orientada de sus moléculas, formándose las micelas (concentración micelar crítica, CMC). En estas circunstancias, las moléculas hidrófobas, débilmente solubles en agua, se localizan en el núcleo hidrocarbonado de la micela, mientras que las moléculas polares se disponen asociar con las cabezas hidrófilas de la micela. Las moléculas anfífilas se disponen entre las cadenas de la micela, orientando la parte no polar de las moléculas dentro de la región central y el resto polar hacia afuera en las cadenas hidrofílicas. Así se pueden obtener dispersiones orales e inyectables de vitaminas y hormonas liposolubles. Los tensioactivos con capacidad solubilizante tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) elevado. Con la excepción de los no iónicos (ésteres de polioxietileno sorbitano, lecitina, copolímeros de polioxietileno-polipropileno, polioxietilén monoalquil éteres), los tensioactivos no se usan en preparaciones parenterales.

Por otra parte, aunque los tensioactivos no se encuentren a una concentración superior a la micelar crítica, pueden favorecer también la absorción del principio activo, ya que rebajan la tensión superficial, mejoran su humectación y ejercen una acción directa sobre la fracción lipídica de la membrana, haciendo que aumente su permeabilidad. También modifican algunos procesos fisiológicos: incrementan el tiempo de vaciamiento gástrico, inhiben las secreciones y disminuyen la motilidad intestinal.

bles y eficaces. Su principal aplicación se encuentra en la cosmética, aplicación tópica y transdérmica, solubilización y administración oral de medicamentos liposolubles. Se puede destacar, por ejemplo, la introducción en el mercado de una formulación de ciclosporina incluida en una microemulsión para la vía oral.

4.3. Suspensiones

4.3.1. Suspensiones farmacéuticas. Concepto y aplicación

Una suspensión consiste en una dispersión de partículas insolubles de un sólido en un líquido. En general, las suspensiones farmacéuticas suelen poseer un tamaño de partícula mayor de $1\ \mu\text{m}$, por lo que no se las puede considerar como soles (suspensiones coloidales). La formulación de un principio activo en forma de suspensión puede responder a diferentes necesidades. Un caso son los medicamentos destinados a pacientes con dificultades para la ingestión de formas sólidas. Estos medicamentos se administran como formulaciones líquidas y si el principio activo no es soluble en el vehículo habrá que administrarlo en forma de suspensión. Otras veces, aunque el medicamento sea soluble, su estabilidad en disolución es limitada, por lo que se recurre a la formulación en forma de suspensión de una sal insoluble del mismo. Por otra parte, una suspensión fina proporciona una elevada superficie de contacto con el medio gastrointestinal, lo cual es conveniente en el caso de compuestos destinados a la adsorción de toxinas o a la neutralización del pH. Administrando algunos principios activos (por ejemplo, el cloranfenicol y el paracetamol) en forma de suspensión, se reduce su sabor desagradable. En general, las suspensiones se administran por vía oral, aunque también se aplican por vía tópica y por vía parenteral. En ciertos casos, la formulación de un principio activo en forma de suspensión responde a la necesidad de una velocidad lenta de liberación.

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos que presentan una serie de problemas relativos a su formulación. Puede haber problemas de humectación, sedimentación, derivados de las interacciones existentes entre las partículas, de crecimiento de cristales y de adsorción de las partículas al envase. Un término que se suele utilizar en el campo de la suspensiones es el de "caking". Por *caking* se entiende la formación de un sedimento no redispersable en un sistema suspensión. Las principales causas de *caking* son la formación de puentes cristalinos entre partículas y la de coágulos. Idealmente podría definirse una suspensión como estable cuando no se produce agregación entre sus partículas y éstas permanecen uniformemente distribuidas en el medio de dispersión. Sin embargo, las suspensiones reales no se comportan de esta forma. Es posible, en consecuencia, definir una suspensión estable desde el punto de vista farmacéutico como aquella que cumple las siguientes condiciones:

- La suspensión debe permanecer homogénea durante cierto tiempo mínimo (el tiempo que transcurre entre la agitación del recipiente y la retirada de la dosis correspondiente).

- El sedimento que se forma durante el almacenamiento debe poderse re-suspender fácilmente mediante agitación.
- La viscosidad debe estar bien equilibrada, de forma que la retirada de la dosis y su aplicación sea fácil, pero también se dificulte la sedimentación.
- El tamaño de partícula ha de ser pequeño y homogéneo; ello proporciona una textura más aceptable a la formulación.

4.3.2. Formulación de suspensiones. Humectación

Para poder obtener una suspensión, es indispensable que el líquido humecte a las partículas del sólido, es decir que el líquido desplace al aire en contacto con el sólido y se pueda situar a su alrededor. Si esto no ocurre no se puede dispersar una fase en la otra. Algunos sólidos insolubles en agua son fácilmente humectados por la misma; ello indica la existencia de afinidad entre ambos. En estos casos es relativamente fácil formar un film acuoso a lo largo de la superficie del sólido. Sin embargo, a medida que un sólido es más hidrofóbico, su afinidad por el agua disminuye y se dificulta progresivamente el desplazamiento del aire por el líquido. En estos casos, las partículas de sólido tienden a flotar en superficie, a adherirse a la porción superior del recipiente o aglomerarse entre ellas. Como ya se ha visto, la capacidad de humectación de un sólido por un líquido determinado se mide mediante el ángulo de contacto.

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}} \quad [4.5]$$

En general, se denomina “sólidos hidrofílicos” a aquellos que se humectan fácilmente por el agua y “sólidos hidrofóbicos” a aquellos que se humectan con dificultad. En este último caso habrá que recurrir a la utilización de agentes humectantes para poder elaborar una suspensión. Como agentes humectantes pueden utilizarse tensioactivos, coloides hidrofílicos y disolventes.

Como se ha visto, el problema de la humectación es una consecuencia más de la tensión interfacial, en este caso la establecida en la interfaz sólido-líquido. Una forma de reducir dicha tensión es la utilización de agentes tensioactivos, principalmente aquellos cuyo HLB está comprendido entre 7 y 9. Las cadenas hidrofóbicas del tensioactivo tienden a adsorberse sobre la superficie hidrofóbica del sólido, mientras que orientan la porción polar de la molécula hacia la fase acuosa. La acción humectante de los tensioactivos se debe fundamentalmente a un descenso de la tensión interfacial sólido-líquido y en menor medida a un descenso de la tensión superficial vapor-líquido. Las desventajas de la incorporación de los agentes tensioactivos pueden ser la excesiva formación de espumas y la formación de un sistema deflocculado. La concentración que se incorpora es la mínima eficaz y generalmente se usa un máximo.

mo del 0,1%. Como ejemplos de tensioactivos empleados como humectantes en la preparación de suspensiones destinadas a su administración oral, están los tipo Tween® y Span®. Para uso externo se suelen utilizar el lauril sulfato sódico y el dioctil sulfosuccinato sódico. Para la vía parenteral se pueden utilizar algunos polisorbatos, lecitinas y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno.

Los tensioactivos también pueden incorporarse a las suspensiones con el fin de disminuir la adhesión de las partículas a las paredes de los envases. Esta aplicación se basa en su efecto sobre la tensión interfacial y en la modificación de las fuerzas de interacción entre las partículas y el envase.

Otro grupo de agentes humectantes son los coloides hidrofílicos. Se usan polímeros hidrofílicos tipo carboximetil celulosa sódica, goma acacia, alginatos, goma tragacanto, etc. También se utilizan otros materiales que, aun siendo insolubles en agua, poseen cierto carácter hidrófilo, por ejemplo bentonita, silicatos de aluminio y magnesio y sílice coloidal. Los coloides hidrofílicos actúan disponiéndose alrededor del sólido hidrófobo formando capas multimoleculares que aportan a la partícula un carácter más hidrófilo. Por otra parte, según el tipo de material y su concentración, pueden aumentar la viscosidad del sistema. Muy frecuentemente se pretende que las suspensiones posean propiedades tixotrópicas, es decir, que en reposo posean una estructura viscosa, tipo gel, que se rompa fácilmente mediante agitación. Si la concentración de un coloide hidrofílico es demasiado elevada, se puede originar una estructura gelificada demasiado viscosa. Por otra parte, a bajas concentraciones pueden originar sistemas defloculados.

Por último, también es posible recurrir a la adición de algunos disolventes miscibles con agua y que reducen la tensión superficial líquido-vapor, lo que favorece la humectación. Ejemplos de solventes utilizados con este fin son el alcohol, el glicerol y los glicoles.

4.3.3. Formulación y estabilidad de suspensiones. Sedimentación

Como ya se ha visto, el proceso de sedimentación se puede estudiar mediante la ecuación de Stokes, con la condición de que el sistema cumpla ciertos requisitos:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_s - \rho)g}{9\eta} \quad [4.42]$$

En el caso de las suspensiones farmacéuticas puede asumirse que aquellas que poseen menos de 2 g de sólido por 100 mL siguen la ecuación de Stokes. Según el balance de densidades se producirá el deposito (sedimentación) de partículas de la suspensión, caso más corriente, o bien su flotación (equivalente a la formación de cremas en las emulsiones). Esta ecuación predice que la mayoría de las suspensiones farmacéuticas experimentarán la sedimentación de sus partículas durante el tiempo de almacenamiento previo a su utilización. Esta ecuación también nos

indica los recursos tecnológicos por los que podemos retrasar el proceso: disminución del tamaño de partícula o aumento de la viscosidad del medio.

Existen casos en que no es posible asumir que una suspensión cumpla los requisitos de Stokes. Es el caso de suspensiones concentradas (más de 10 g de sólido/100 mL), con tamaños heterogéneos, o si la forma de las partículas es irregular. Los tratamientos matemáticos correspondientes son bastante complejos y por ello poco satisfactorios. Higuchi ha desarrollado ecuaciones para describir el proceso de sedimentación en el caso de suspensiones muy concentradas. Para ello considera un modelo en el cual un líquido fluye a través de un lecho concentrado de partículas. Con respecto a este modelo, puede destacarse que desaparece la influencia del tamaño de partículas y que incluye, en cambio, la contribución de la fricción volumen de fase interna (sólido). Las ecuaciones obtenidas predicen que la velocidad de sedimentación decrece a medida que aumenta la concentración de fase sólida. Esto se comprueba en la práctica; por ejemplo, sistemas tipo pasta experimentan sedimentación de la misma forma que los sistemas diluidos.

En general, por tanto, puede decirse que la velocidad de sedimentación disminuye con la viscosidad del medio, aunque éste no sea el único factor que controla el proceso. Cuando se trata de formular una suspensión, es importante evaluar la velocidad de sedimentación en el sistema. En la práctica se suele expresar la magnitud de este proceso mediante el cociente R entre V_s , o volumen de la capa de sedimentación, y V_t (volumen total de suspensión). El valor de R también se puede obtener mediante el cociente entre la altura de la capa de sedimentación, h_s , y la altura inicial de la suspensión, h_0 .

$$R = \frac{V_s}{V_t} = \frac{h_s}{h_0}$$

Por otra parte, la repercusión que el proceso de sedimentación tiene sobre la estabilidad difiere según el tipo de suspensión de que se trate. Pueden distinguirse tres casos, según existan o no agregados y si éstos son floculados o coagulados (aglomerados) (figura 4.29). Si en una suspensión no existe agregación de ningún tipo, las partículas se encuentran a nivel individual, no estando asociadas. Cuando una suspensión de este tipo (defloculada) se deja en reposo, se originará un sedimentación por acción de la gravedad. Debido al pequeño tamaño (son partículas no agregadas), este proceso de sedimentación transcurre más lentamente que cuando existen agregados. Sin embargo, la capa de sedimento que se crea es muy baja, es decir, muy compacta, ya que las partículas se pueden empaquetar de forma densa por su menor tamaño. A medida que el sedimento crece, se crea cierta presión (por peso) sobre las partículas situadas en el sedimento, lo cual hace que se empaqueten aún más densamente. Si la presión es suficiente, se pueden superar las barreras energéticas de repulsión que mantienen separadas a las partículas, y éstas pueden unirse de forma irreversible.

Por otra parte, estando las partículas tan cerca, es fácil que se produzca *caking* por crecimiento cristalino.

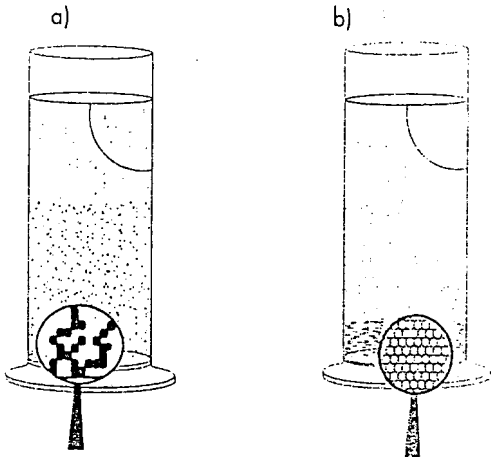


FIGURA 4.29. Tipos de agregados que se pueden originar por sedimentación de suspensiones: a) suspensiones flocculadas, b) suspensiones defloculadas y coaguladas.

Si el sistema inicial es una suspensión donde existe agregación, los agregados sedimentarán de forma más rápida que las partículas individuales. Los sistemas coagulados sedimentan más lentamente que los flocculados, pero originan sedimentos no redispersables. Si se trata de flóculos, el sedimento que se origina es mucho menos compacto que en cualquiera de las otras dos situaciones y será, en general, redispersable.

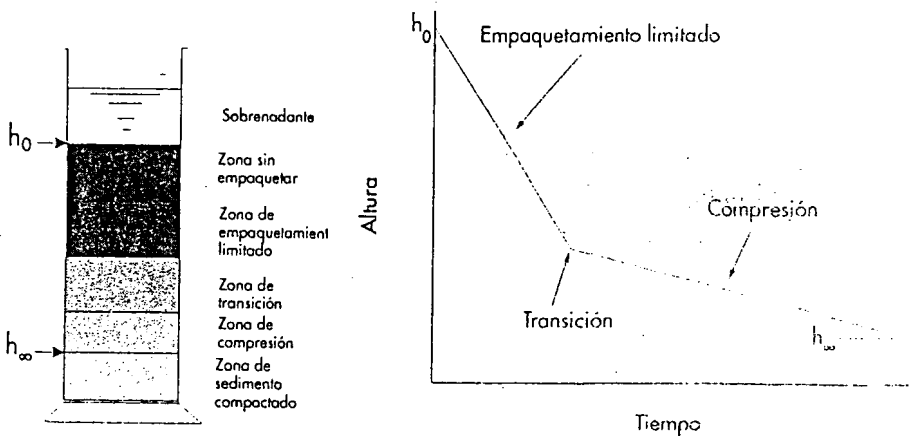


FIGURA 4.30. Sedimentación por zonas en una suspensión: a) zonas que se forman, b) altura de la interfaz entre la zona de sobrenadante y la de suspensión en función del tiempo.

En las suspensiones floculadas y en las concentradas se pueden diferenciar distintas zonas en la suspensión a medida que transcurre la sedimentación (figura 4.30). Existe una zona superior clara o de sobrenadante, esto es, fase líquida, partículas. Sigue una zona donde no hay empaquetamiento y puede considerarse que las partículas o los flóculos siguen libres, una tercera donde las partículas o flóculos se empaquetan con dificultad, una zona de transición y, finalmente, la zona inferior, donde el empaquetamiento es denso y se produce compresión de flóculos. A medida que este proceso progresa, la interfaz entre la zona de sobrenadante y la de suspensión desciende. En cualquier caso, el proceso de *caking* da mucho más en aparecer o bien no se produce.

4.3.4. Formulación y estabilidad de suspensiones. Sistemas floculados y defloculados

En este apartado se utilizará la teoría de la DLVO para comprender y mejorar la estabilidad de las suspensiones. En principio, podría considerarse los sistemas defloculados (aquellos en los que no existe agregación y las partículas permanecen aisladas) como los más adecuados para la formulación de suspensiones. Sin embargo, ya se ha visto que estos sistemas originan sedimentos en los que se produce *caking* muy fácilmente. Son muy difíciles de redispersar y, por tanto, no son convenientes para el uso farmacéutico. Se sabe, además, que la agregación de las partículas de un sistema puede producirse bien en el mínimo primario, originando coagulos, o bien en el mínimo secundario, originándose flóculos. Los coagulos son agregados de estructura compacta y densa. Sedimentan de forma lenta proporcionando "sedimentos bajos" que no son fácilmente redispersables. De esta forma que las partículas que constituyen los coagulos están muy unidas, también los coagulos presentes en el sedimento tienden a unirse unos con otros. Cuando esto ocurre, la redispersión se hace prácticamente imposible (figura 4.29).

Los flóculos son, en cambio, agregados que poseen una estructura más expandida, aunque relativamente rígida. Por su tamaño, los flóculos sedimentan rápidamente originando una capa ancha de sedimento (sedimentos altos). Sin embargo, los flóculos mantienen su identidad en el sedimento, y, además, las partículas que los constituyen se encuentran separadas. Por otro lado, suelen poseer una estructura porosa, por lo que el medio de dispersión que queda atrapado entre los mismos debilita a la rápida sedimentación puede fluir alrededor y a través de ellos. Por esto, la redispersión será fácil y el sistema se reconstituye mediante simple agitación.

En resumen, una suspensión defloculada tiene la ventaja de que la sedimentación ocurre lentamente, pero una vez que tiene lugar es un proceso irreversible. No se podrá reconstituir ni utilizar el sistema. Por el contrario, una suspensión floculada origina sedimentos redispersables de forma rápida. Las desventajas de estos sistemas floculados son su peor apariencia y la necesidad de realizar correctamente la redispersión mediante agitación para asegurar la uniformidad de dosis.

pues, hay dos posibilidades para formular una suspensión farmacéutica. En general se considera que la formulación en forma de sistemas floculados en los que se disminuye la velocidad de sedimentación mediante un aumento de la viscosidad es la mejor alternativa.

Interesa, por tanto, formular sistemas en los que se produzca la agregación en el mínimo secundario. La obtención de sistemas de suspensión en los que un mínimo secundario adecuado lleve a la aparición de flóculos fácilmente redispersables se denomina "método de floculación controlada". Para ello, habremos de tener en cuenta qué factores modifican las fuerzas de interacción interparticulares y cuáles de ellos pueden manipularse en la formulación. En el caso de suspensiones cuyas partículas sean mayores de $1\ \mu\text{m}$ y que no estén muy cargadas eléctricamente, suele existir un mínimo secundario lo suficientemente profundo como para que se produzca floculación. Ello se debe a que las fuerzas de atracción son proporcionales al tamaño de las partículas. Por otra parte, la floculación se produce más fácilmente con partículas de forma irregular, especialmente las elongadas, que con las simétricas, así como al aumentar su concentración (aumenta la probabilidad de colisiones).

Sin embargo, cuando las partículas se encuentran muy cargadas, suele ser necesario modificar las fuerzas de repulsión interparticulares con el fin de controlar la profundidad del mínimo secundario y lograr un estado de floculación adecuado. Como ya se ha visto, las fuerzas de repulsión entre dos partículas se establecen a consecuencia de la doble capa eléctrica y su magnitud se relaciona con el potencial ζ de las partículas. Así pues, estudiando la variación del potencial ζ mediante diversos factores (agentes floculantes, tensioactivos, aditivos, electrólitos...) se puede mejorar la estabilidad de una suspensión.

Uno de los recursos más utilizados es la adición de electrólitos al medio. Un aumento de la concentración de electrólitos reduce el espesor de la doble capa y favorece la agregación (figura 4.31). Algunos electrólitos pueden, además, adsorberse a la partícula neutralizando la carga superficial, lo cual también facilita la agregación. Este efecto es máximo a una concentración óptima de electrólito. Concentraciones superiores a la óptima pueden producir una inversión de la carga y la desagregación del sistema. Es decir, tanto concentraciones insuficientes como excesivas de electrólito llevan a sistemas defloculados. Además, la efectividad de un electrólito para flocular un sistema determinado depende mucho de su valencia. De hecho, la eficacia aumenta con la valencia. Así, un ion divalente es 10 veces más eficaz que un monovalente, y un trivalente mil veces más eficaz que un monovalente. Este fenómeno se conoce como la regla de Schulze-Hardy. Esta regla no es válida en el caso de que exista una interacción química entre el electrólito y la partícula. Además de la valencia y la concentración, la capacidad de hidratación de un ion también determina su eficacia de floculación.

El efecto de la concentración y valencia de un electrólito sobre la estabilidad de una suspensión se puede comprobar midiendo la variación experimentada en el potencial ζ y en la altura del sedimento observada (figura 4.31). En general, se utiliza el valor R ya definido (ecuación 4.52).

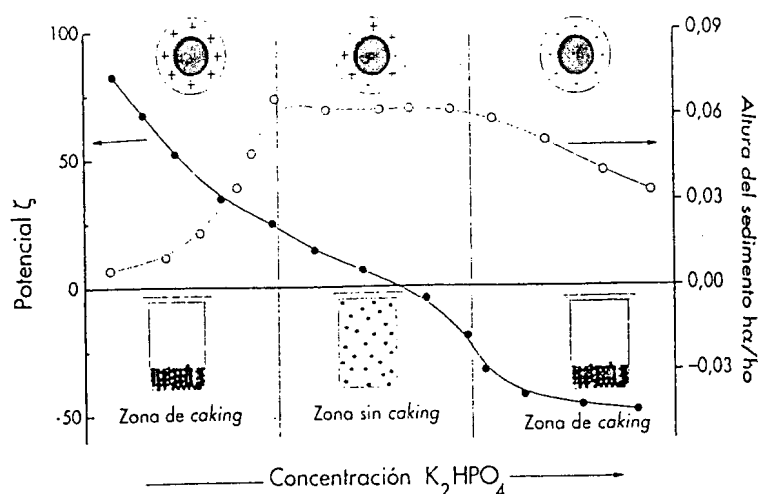


FIGURA 4.31. Diagrama que muestra la floculación controlada de una suspensión de subbismuto mediante la adición de fosfato potásico dibásico como agente floculante. Observar las variaciones en el valor del potencial ζ y en la altura del sedimento.

Este valor nos proporciona una medida del grado de floculación de un sistema. El control simultáneo de la evolución de R , el potencial ζ y la redispersibilidad del sistema es una herramienta muy útil en la formulación de suspensiones. Por ejemplo, en la figura 4.31 se representa la evolución de una suspensión de subbismuto a la que se le añade fosfato dibásico potásico como agente floculante. A concentraciones bajas, las partículas poseen un potencial ζ positivo no existe floculación del sistema, ya que las partículas experimentan importantes fuerzas de repulsión entre sí. En este sistema, se produce *caking* con el tiempo. Si ahora se añade el agente floculante se reduce la carga y el potencial ζ de las partículas, en estas condiciones se origina un mínimo secundario lo suficientemente profundo para que se produzca la floculación del sistema. Sin embargo, este sistema es redispersable y desde este punto de vista se consideraría aceptable. Si la concentración de agente electrólito es excesiva, se llega a invertir la carga de las partículas, se manifiesta en un potencial ζ negativo que también resulta en la repulsión de las partículas y en la aparición de un sistema defloculado. Este sistema también experimentará *caking* con el tiempo.

Cuando se utiliza la técnica de floculación controlada, habrá de considerarse que existen diversos mecanismos de adquisición de carga superficial para una partícula. Por ello, el comportamiento de los sistemas dispersos puede resultar relativamente complejo. Un ejemplo es el caso de partículas que adquieren carga por la ionización de grupos químicos de superficie (amino, carboxilo...) en donde la carga será dependiente del pH del medio. Otras veces, la carga superficial depende de la existencia de concentración de determinados iones en el medio. En estos casos será fundamental el control del pH o de la concentración de dichos iones en el medio.

También se pueden utilizar tensioactivos y polímeros no iónicos como agentes floculantes. Como ya se ha visto, estos materiales evitan la agregación mediante fenómenos estéricos. En resumen, estos materiales se adsorben alrededor de las partículas. Cuando dos partículas se acercan se produce una interpenetración de las cadenas de polímero que produce cierta repulsión. A causa de la misma, dos partículas no se podrán acercar a una distancia menor que dos veces el espesor de la capa de adsorción. Lógicamente, dependiendo del tipo y concentración de polímero utilizado, del grado de hidratación de las cadenas y del espesor de la capa, el balance entre las fuerzas atractivas y repulsivas será diferente. Así, es posible obtener sistemas defloculados, agregados y coagulados. En el caso de las suspensiones farmacéuticas se prefiere cierto grado de floculación. Para ello se requiere que la magnitud de las fuerzas repulsivas estéricas sea lo suficientemente elevada como para impedir el acercamiento íntimo de dos partículas (impedir la coagulación), pero también lo suficientemente baja como para que se produzca la floculación. Para esto último, las fuerzas atractivas deben predominar cuando dos partículas se encuentran a distancias del orden de dos veces el espesor de la capa de adsorción. Así se mantendrán unidas formando flóculos.

Otro fenómeno por el que un tensioactivo o un polímero puede originar flóculos es mediante su adsorción a más de una partícula, mediante "formación de puentes". Estas partículas permanecen unidas mediante las cadenas lineales en una estructura floculada. En el caso de los polímeros, éstos suelen tratarse de compuestos que forman una estructura tipo gel. Las moléculas se reticulan formando una red tridimensional donde se adsorben las partículas que adquieren, así, una estructura de flóculo. Si durante el proceso de preparación se pierde esta estructura ramificada, de forma que las moléculas de polímero se dispongan individualmente adsorbidas sobre las partículas, se podrá producir un sistema defloculado.

Es posible, por tanto, distinguir tres grandes grupos de agentes floculantes. En primer lugar están los electrólitos. Generalmente se prefieren los monovalentes y divalentes, ya que los trivalentes suelen ser más tóxicos y además pueden producir la precipitación de polímeros hidrofílicos aniónicos. Los más utilizados son los acetatos, fosfatos y citratos sódicos. Otro tipo de agentes floculantes son los tensioactivos iónicos y no iónicos. Los iónicos actúan por neutralización de la carga; los no iónicos, por efecto estérico o mediante formación de puentes. El tercer gran grupo son los polímeros tipo almidón, alginatos, derivados de la celulosa, goma tragacanto, etc. La mayoría de estos compuestos actúan formando estructuras tipo gel sobre las que se adsorben las partículas. También actúan sobre la viscosidad de la suspensión.

4.3.5. *Formulación y estabilidad de suspensiones. Tamaño de partícula y crecimiento de cristales*

A la hora de formular una suspensión hay que obtener un tamaño de partícula adecuado y además garantizar que éste se mantenga. En cuanto a la adminis-

fracción de una suspensión, unas partículas mayores de 5 μm ocasionan una ra desagradable, y en el caso de su administración vía ocular pueden ocasionar más irritación. Por vía parenteral, la forma y tamaño de las partículas determinan la facilidad de su administración. En otras ocasiones, el tamaño se manipula el fin de controlar la velocidad de liberación del principio activo. Por otra parte, se ha visto cómo una disminución del tamaño reduce la velocidad de sedimentación. El tamaño de partícula puede experimentar variaciones durante el almacenamiento de una suspensión por distintas razones.

Cuando una suspensión se prepara mediante precipitación, se suele obtener un efecto drástico del método de preparación en la estabilidad del sistema. Esto suele deberse a modificaciones relativas a la estructura de los cristales obtenidos. Es posible distinguir dos situaciones, según se produzca o no un cambio en el tipo cristalino. Los cristales de un producto pueden aglomerarse con distintos hábitos que se denomina "hábitos cristalinos". Estos aglomerados de cristales se forman mediante fuerzas de van der Waals que son más débiles que las que mantienen la estructura interna del cristal. El hábito cristalino corresponde, por tanto, a la apariencia externa del cristal, y no debe confundirse con su estructura interna. Un sistema cristalino que corresponde a la ordenación molecular. Así, una misma estructura cristalina interna puede corresponder a varios hábitos cristalinos en las condiciones de crecimiento de los cristales. Aunque los hábitos cristalinos pueden adoptar formas geométricas, su estructura es muy frecuentemente irregular. Un cambio de la estructura interna supone generalmente un cambio en el tipo cristalino, y un cambio químico (por ejemplo paso de sal a ácido libre) modifica ambos. En cuanto a la estructura interna, es posible diferenciar compuestos cristalinos y amorfos y pueden existir varios polimorfos.

Una modificación en el hábito cristalino puede ocasionar diferencias importantes en lo que se refiere a la redispersabilidad, la sedimentación, la estabilidad física y la apariencia de la suspensión. Un símil es el de la sacarosa, que puede presentarse en formas muy diversas (granulada, terrones, etc.) a partir de las cuales la velocidad de disolución es diferente aun estando todas constituidas por los mismos cristales. De forma análoga, los agregados que se originan en una suspensión pueden ser diferentes según se haya utilizado un tipo u otro de hábito cristalino. Cuando se produce una alteración de éste, el hecho de que existan especies polimórficas o amorfas y/o solvatos determina la mayor o menor repercusión de dicho cambio.

Además de los cambios en el hábito cristalino, pueden considerarse otros factores que modifican la estructura cristalina y la solubilidad. Por ejemplo, un cambio en el pH durante el almacenamiento puede modificar la solubilidad. El efecto de la temperatura durante el almacenamiento depende de cuánto se haya modificado ésta y durante cuánto tiempo se mantuvo el cambio, así como del grado de dependencia de la solubilidad y de la recristalización del principio activo respecto de la temperatura. Por ejemplo, se observa crecimiento cristalino en el caso de algunos principios activos cuya solubilidad es baja, debido a las fluctuaciones de temperatura producidas durante el almacenamiento.

Si un principio activo presenta varios polimorfos la transición del polimorfo metaestable más soluble al más estable y menos soluble puede tener lugar durante el almacenamiento. Se produce así precipitación y cambios de tamaño de partícula. En el tipo de polimorfo que se origina y la velocidad del proceso influyen factores como la temperatura de almacenamiento, el disolvente y la velocidad de enfriamiento. El que se pueda usar o no la forma metaestable de un principio activo depende de la velocidad con que transcurra la transformación en otros polimorfos.

Como ya se ha visto, la solubilidad de una partícula depende de su tamaño (efecto Kelvin). Es decir, si una suspensión es heterodispersa, las partículas más pequeñas son más solubles que las de mayor tamaño. Así, aquéllas tienden a disolverse y desaparecer, y éstas, a crecer. Para evitar este fenómeno, se debe obtener una distribución de tamaños lo más homogénea posible.

4.3.6. Formulación y estabilidad de suspensiones. Reología

Las propiedades reológicas de una suspensión farmacéutica ideal se deducen fácilmente de lo hasta aquí expuesto. Mientras la suspensión se encuentre en reposo, durante el almacenamiento, es deseable que posea una elevada viscosidad; así se evitan los procesos de sedimentación, *caking* y agregación. Pero también interesa que tras una agitación simple (por ejemplo, manual enérgica), la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución y homogeneización necesaria para la retirada de la dosis correcta. Tras efectuar la retirada de la dosis, interesa que la elevada viscosidad inicial se recupere rápidamente para evitar procesos de inestabilización. En el caso de las destinadas a la administración cutánea, interesa que se puedan extender fácilmente al aplicar cierta presión, pero que cuando ésta cese se mantenga en el lugar de aplicación y no que fluya libremente. Si la suspensión está destinada a la administración parenteral, es conveniente que al aplicar una presión (en este caso relativamente baja) pase fácilmente por la aguja. Se aprecia, por tanto, que interesan suspensiones que presenten propiedades tixotrópicas y que requieran cierta fuerza de ruptura. Se deben evitar, por el contrario, sistemas pseudoplásticos que no posean punto de ruptura, dilatantes y reopéxicos (en los que la viscosidad aumenta con la fuerza de cizalla).

El comportamiento reológico de las suspensiones depende, por una parte, del tipo de sistema de que se trate (floculado o no) y de las propiedades reológicas del vehículo.

Los sistemas floculados presentan una viscosidad aparente más elevada que las suspensiones originales correspondientes. Ello se debe a que una fracción de la fase dispersante queda retenida entre los flóculos. Si el grado de floculación en una suspensión es muy elevado, ésta suele presentar un comportamiento tixotrópico, plástico o pseudoplástico. Cuando la floculación es muy intensa, se pueden formar estructuras resultantes de la unión de varios flóculos (figura 4.32). Aunque las inte-

racciones que originan estas estructuras no son muy fuertes pueden ser resistir bajas fuerzas de cizalla. Así que hasta que la fuerza aplicada no excede un cierto valor, el flujo está muy impedido. Una vez superado esta fuerza de resistencia, podrá observar un comportamiento plástico o pseudoplástico según corresponda la desestructuración al aumentar las fuerzas de cizalla. Por otra parte, al disminuir la desestructuración y ruptura de estos agregados es tiempo dependiente, por lo cual el sistema presenta tixotropía.

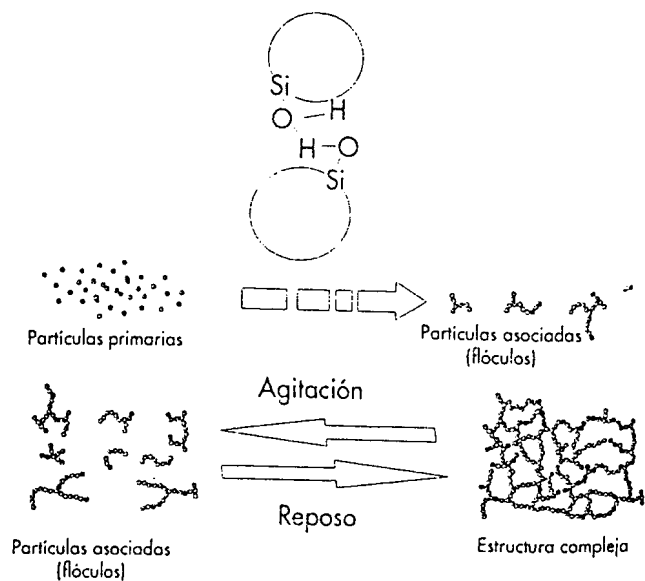


FIGURA 4.32. Representación esquemática de la interacción que se produce entre las partículas de Aerosil®. La asociación lleva a la formación de flóculos que en reposo crean una estructura compleja. La agitación permite recuperar la suspensión original. El sistema presenta propiedades tixotópicas.

Es posible distinguir dos situaciones, según que el sistema floculado se encuentre en un vehículo newtoniano o no. Si el medio de dispersión es un fluido newtoniano, los flóculos sedimentarán formando sedimentos de gran volumen que no se dispersan. Puesto que el vehículo es newtoniano, su única contribución al proceso de la sedimentación es mediante su viscosidad (la cual es constante). En la formulación se refiere, únicamente puede modificarse aumentando su viscosidad para hacer más lento el proceso de sedimentación. Como los sedimentos son fácilmente redispersables, el único problema es la apariencia poco agradable de la formulación. Si se formula un sistema floculado en un vehículo no newtoniano, se combinan las propiedades de ambos componentes resultando una suspensión adecuada. Una ventaja adicional en este caso es que las variaciones introducidas

en la fase dispersa tienen una menor repercusión que en el caso anterior sobre las propiedades globales del sistema.

En cambio, cuando una suspensión se corresponde con un sistema defloculado, el comportamiento reológico de la misma está determinado fundamentalmente por las propiedades del medio de dispersión y las modificaciones que en el flujo puedan ocasionar las partículas. En estas condiciones, considerando partículas esféricas que no interaccionan entre sí, se puede aplicar la ecuación de Einstein. Esta ecuación predice que la viscosidad del sistema aumenta con la fracción volumen de fase dispersa. Las suspensiones defloculadas concentradas suelen presentar dilatancia, una característica que hay que evitar en una suspensión farmacéutica. Como se sabe, cuando un sistema defloculado sedimenta, se originan sedimentos difíciles o imposibles de redispersar. Cuando el medio de dispersión es un fluido newtoniano, la única forma de retrasar el proceso es mediante un aumento en su viscosidad. Esta solución no tiene mucha utilidad real, ya que se dificulta también la redispersión. En el caso de sistemas defloculados, los vehículos no newtonianos constituyen la mejor elección. Se escogen vehículos plásticos o pseudoplásticos, de forma que en reposo sus viscosidades aparentes sean elevadas y retrasen la sedimentación, mientras que, bajo agitación, la viscosidad disminuya y se pueda realizar una administración fácil y adecuada.

Así, se puede concluir, en resumen que los sistemas floculados cumplen generalmente los requisitos reológicos de las suspensiones farmacéuticas. Ello se debe a que generalmente presentan propiedades de tixotropía y plasticidad adecuadas. Únicamente es necesario en algunas ocasiones aumentar la viscosidad del medio de dispersión. Los sistemas defloculados se comportan como newtonianos; por ello se necesita un vehículo de propiedades no newtonianas. Además, los sistemas defloculados concentrados suelen originar un comportamiento dilatante.

Para modificar la viscosidad de las suspensiones se utilizan agentes viscosizantes, dentro de los cuales es posible destacar varios grupos: polisacáridos, derivados hidrosolubles de la celulosa, silicatos hidratados, polímeros derivados del ácido poliacrílico (Carbopol®) y el dióxido de sílice coloidal.

A) Polisacáridos

En este grupo se encuentran la goma acacia (goma arábica), la goma tragacanto, los alginatos y el almidón. La goma tragacanto y los alginatos poseen propiedades tixotrópicas y pseudoplásticas, por lo que son mejores agentes viscosizantes que la acacia. De hecho, el uso de la acacia como agente suspensor se debe principalmente a su capacidad de estabilizar estéricamente las suspensiones. El almidón se usa en combinación con otros agentes viscosizantes y tiene poca utilidad a nivel individual. La goma acacia y el tragacanto se usan principalmente en preparaciones extemporáneas. La goma tragacanto se puede utilizar para formulaciones externas e internas, mientras que la acacia forma sistemas muy pega-

josos que no son muy adecuados para su uso externo. En el uso de todos los productos debemos considerar su estabilidad, sensibilidad al calor, iones, la variación de su viscosidad. Por ejemplo, la acacia contiene enzimas que se forman en su forma acídica y otros enzimas oxidantes que pueden alterar los componentes de la suspensión (si bien estos últimos se pueden inactivar por el calor). La viscosidad de las suspensiones que contienen goma tragacanto tarda mucho en estabilizarse y puede modificarse por calentamiento. Los alginatos se polimerizan a temperaturas superiores a 60 °C, lo cual origina una disminución de la viscosidad; por otra parte, ésta es máxima a valores pH 5-9. La adición de sales cálcicas a suspensiones de alginato sódico incrementan mucho la viscosidad.

B) *Derivados hidrosolubles de la celulosa*

Son por ejemplo la metil celulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y la celulosa microcristalina. En la utilización de estos materiales debemos considerar su comportamiento reológico y de solubilidad frente al pH y la temperatura. Por otra parte, la viscosidad depende de factores como el grado de sustitución, la longitud de la cadena y el grado de polimerización. En el caso de aquellos que poseen carácter iónico, también habrá de tenerse en cuenta las posibles incompatibilidades con otros componentes iónicos de la suspensión. La celulosa microcristalina está constituida por cristales de dimensiones coloidales que se dispersan rápidamente en agua formando geles tixotrópicos.

C) *Silicatos hidratados*

Dentro de este grupo destaca la bentonita, el silicato de aluminio y magnesio y la hectorita. Son materiales que adsorben hasta 12 veces su peso en agua, por lo que forman geles de propiedades tixotrópicas. En el uso de la bentonita y hectorita de origen natural habrá que prestar especial atención al hecho de que pueden presentar contaminación bacteriana, por lo que debe esterilizarse cuidadosamente a su uso. En el caso del silicato de aluminio y magnesio, las propiedades reológicas pueden alterarse drásticamente por la adición de otras sales al medio.

D) *Los carbopol®*

Son copolímeros sintéticos del ácido acrílico con la alil sacarosa. Se trata de compuestos que originan soluciones ácidas en agua de baja viscosidad; ésta se puede incrementar en gran medida ajustando el pH entre 6-11.

E) *El dióxido de sílice coloidal*

Forma una red tridimensional al dispersarlo en agua. Se puede utilizar también para espesar suspensiones no acuosas.

4.3.7. *Preparación de suspensiones*

Para preparar suspensiones es posible utilizar métodos de precipitación y métodos de dispersión. Entre los primeros se encuentran métodos de precipitación mediante cambio de pH, adición de disolvente orgánico y el método de doble descomposición. Para la elaboración de suspensiones farmacéuticas se utilizan preferentemente los dos primeros.

El método de precipitación por cambio de pH está limitado a aquellos principios activos cuya solubilidad es pH dependiente. Por ejemplo, se pueden preparar suspensiones de estradiol de esta forma. Se elaboran soluciones de estradiol concentradas en un medio acuoso de pH alcalino por la presencia de hidróxido sódico o potásico. Si a esta disolución se le añade un ácido (ClH, acético, cítrico) de forma que el pH de la disolución se haga ligeramente ácido, se produce la precipitación del estradiol. La obtención de suspensiones finas depende de factores como la agitación; además, según las concentraciones de ácido y de base, el tipo y grado de cizalla aplicado al sistema, se pueden obtener distintos polimorfos.

En el caso de principios activos insolubles en agua, se pueden obtener suspensiones mediante la adición de un disolvente orgánico miscible con el agua. Se disuelve el principio activo en dicho disolvente, por ejemplo, etanol, propilén glicol o polietilén glicol. Esta disolución se añade sobre agua destilada, lo cual provoca la precipitación del principio activo. Cuando se utiliza este método, además del tamaño de partícula obtenido, hay que tener en cuenta que según el disolvente orgánico utilizado se pueden obtener distintos polimorfos. Otras dificultades asociadas a este método son los residuos de disolvente orgánico, la dificultad de su realización en condiciones estériles, la proporción disolvente / agua necesaria, la velocidad de adición de una fase sobre la otra, el control de la temperatura, etc. En este sentido, el método de precipitación por pH presenta menores dificultades.

Como se ve, ambos métodos se basan en crear un grado de supersaturación que origina la formación de núcleos de cristales y su posterior crecimiento. A medida que el proceso transcurre, disminuye el grado de supersaturación, y por ello, ni la formación de núcleos ni el crecimiento de los cristales transcurre a una velocidad constante. Ello origina una distribución amplia del tamaño de partícula. Los cristales que se forman al principio del proceso son los más grandes, ya que es al principio cuando el grado de supersaturación y la velocidad de crecimiento alcanzan su máximo valor. La precipitación de disoluciones concentradas proporciona una distribución de tamaños más homogénea que la precipitación a partir de soluciones diluidas.

Los métodos de dispersión consisten en añadir el sólido finamente pulverizado al vehículo. Éste deberá ser capaz de humectar al sólido, para lo cual se puede

necesitar la adición de agentes humectantes. Es importante que el sólido ya finamente dividido para asegurar su dispersión en el medio. En caso de ser muy conveniente una pulverización mediante micronización. Según el método de preparación empleado, la dispersión puede suponer además una reducción del tamaño de partícula.

En la preparación de suspensiones se pueden utilizar los mismos equipos que en la preparación de emulsiones: agitadores simples y tipo turbina, molinos de bolas y técnicas de ultrasonidos. Con estos equipos es posible obtener reducciones adicionales en el tamaño de partícula. Por otra parte, habrá de considerarse tanto una temperatura inadecuada como una excesiva agitación pueden provocar la ruptura de la estructura de los agentes viscosizantes.

Entre los aditivos que suelen incorporarse a las suspensiones cabe citar: correctores de la densidad y del pH, colorantes, aromatizantes, humectantes, conservantes y edulcorantes. La selección de cualquiera de ellos debe basarse en la eficacia y su compatibilidad con el sistema. La adición de tampones puede ser necesaria por razones de estabilidad, tonicidad o de compatibilidad fisiológica; sin embargo, ha de realizarse con cuidado debido al efecto que los electrólitos pueden tener sobre la estabilidad del sistema. La modificación de la densidad de la fase acuosa se hace con fin de igualar la densidad de ambas fases y evitar la sedimentación. Se puede modificar la densidad de una fase acuosa mediante la adición de sacarosa, glicerol o propilén glicol; sin embargo, como la densidad de ambas fases varía de forma distinta con la temperatura, es difícil conseguir una igualdad perfecta. La adición de conservantes resulta imprescindible cuando una suspensión contiene componentes de origen natural.

4.3.8. Caracterización y controles de suspensiones

Al igual que en el caso de las emulsiones, la mayoría de los controles específicos de suspensiones son los destinados a evaluar su estabilidad. En general, los ensayos se realizan a tiempo cero y tras distintos períodos de almacenamiento recurriendo a la aplicación de condiciones drásticas. Por ejemplo, se somete la suspensión a fluctuaciones de temperatura muy exageradas en comparación con las que experimentaría durante un almacenamiento normal. Así pueden usarse períodos de almacenamiento en los que la muestra se somete durante varias horas seguidas de un proceso de congelación. Así se compara además la estabilidad de series de suspensiones en la etapa de formulación.

A) Volumen de sedimentación

La estabilidad física de una suspensión suele evaluarse en función de la velocidad de sedimentación, el volumen o la altura del sedimento y la facilidad de redispersión del producto.

Un primer ensayo es la medida de R . Para ello se deja en reposo la suspensión en un recipiente cilíndrico graduado en condiciones estándar y se determina mediante la ecuación 4.52. Cuanto más elevado sea el valor de R , mejor será la redispersabilidad de la suspensión, ya que ello nos indica la formación de floculados voluminosos. La representación de R frente al tiempo nos permite evaluar la velocidad de sedimentación a través del valor de la pendiente. Si R no varía con el tiempo (pendiente nula) indica que no existe sedimentación. Cuanto menor sea la pendiente, más lento será el proceso de sedimentación. Éste habrá cesado cuando R alcance un valor constante. Estas representaciones se utilizan para comparar suspensiones en la etapa de formulación.

Para evaluar la facilidad de redispersión, se puede utilizar simple agitación. La forma más sencilla de hacer este ensayo es mediante agitación manual del envase. Sin embargo, para eliminar la variabilidad interensayo, es mejor recurrir a una agitación mecánica que simule la agitación manual pero en condiciones estándar.

B) Centrifugación

La aplicación de una fuerza centrífuga permite acelerar el proceso de sedimentación. Sin embargo, también puede ocasionar la pérdida de la estructura floculada del sistema y originar sedimentos no redispersables. Por ello, los resultados de este ensayo han de interpretarse con precaución, puesto que el comportamiento observado puede no corresponderse con el seguido por el sistema en condiciones de almacenamiento normales. Este ensayo tiene más utilidad en la etapa de formulación, para comparar la estabilidad relativa de series de suspensiones, que para predecir la estabilidad real.

C) Métodos reológicos

La evaluación de las propiedades reológicas del sistema es de utilidad tanto en la etapa de formulación como a la hora de evaluar la estabilidad física de una suspensión tras su almacenamiento. En estos estudios, lo que interesa es la estructura del sistema envejecido; por ello se han de realizar de forma que ésta no se altere durante la medida. Por ejemplo, si se utilizan velocidades de cizalla muy elevadas, se puede ocasionar la pérdida de su estructura. Es preferible, por tanto, usar viscosímetros tipo Brookfield a bajas velocidades de cizalla. En algunos casos se determina la viscosidad aparente en distintas zonas de la muestra. Entonces, la altura del Spindle del viscosímetro desciende continuamente en la muestra de forma que siempre se encuentra con una capa de sistema no modificado. Así, se puede determinar la existencia de niveles con distintos grados de agregación o de estructuración en la suspensión y detectar cambios durante el almacenamiento.

D) *Tamaño de partícula y medidas electrocinéticas*

Otro aspecto de gran importancia en la estabilidad de las suspensiones es la distribución de tamaño de partícula y los cambios en el hábito cristiano. Para realizar la medida es importante asegurar que ésta corresponde a partículas individuales y no a floculados; por ello, es preferible usar suspensiones diluidas. Para la determinación del tamaño se pueden utilizar métodos como difracción de luz láser y contadores Coulter. El efecto del envejecimiento a largo tiempo son muy útiles los ciclos de congelación-fusión de la suspensión, ya que este tratamiento promueve el crecimiento de cristales. Sin embargo, estos ciclos no son adecuados cuando en la suspensión existen coloides inestables, ya que se produce la inestabilización de la suspensión. Por ejemplo, la gelatina es sensible a las temperaturas bajas, mientras que la celulosa es inestable a temperaturas elevadas. En estos casos, hay que hacer estudios de almacenamiento a temperatura ambiente. Por otra parte, las mediciones ambiente son las que proporcionan la información más completa sobre la estabilidad de una suspensión a nivel práctico.

Para cada suspensión se puede encontrar un valor de potencia de agitación en el que la estabilidad es máxima. Así, las medidas electrocinéticas que dependen del potencial ζ tienen gran importancia a la hora de la formulación de suspensiones.

Bibliografía

- Adamson, A. W.: *Physical chemistry of surfaces*. J. Wiley & Sons, New York, 1990.
- Aulton, M. E.: *Pharmaceutics. The science of dosage form design*. Chapman & Hall, London, 1988.
- Florence, A. T. y Attwood, D.: *Physicochemical principles of pharmacy*. Millan Press Ltd. 2ª edición. Londres, 1988.
- Hunter, R. J.: *Foundations of Colloid Science*. Volúmenes I y II. Clarendon Press, Oxford, 1989.
- Hunter, R. J.: *Introduction to modern colloid science*. Oxford University Press, Oxford, 1993.
- Lachman, I.; Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The theory and practice of pharmacy*. Lea & Febiger. 3ª edición. Filadelfia, 1986.
- Puiseux, F. y Seiller, M.: *Galenica 5. Les systèmes dispersés. 1. Agencement des émulsions*. Technique et documentation Lavoisier. Paris, 1987.
- Ross, R. y Morrison, I. D.: *Colloidal systems and interfaces*. J. Wiley & Sons, New York, 1988.
- Shaw, D. J.: *Introduction to colloidal and surface chemistry*. Butterworths, London, 1991.

1.2.3. Soluciones para enjuagues

Los enjuagues o buches son soluciones acuosas no viscosas que contienen sustancias destinadas a refrescar, desodorizar o realizar la antisepsia de la cavidad bucal. En ocasiones se diluyen los colutorios para utilizarlos como enjuague. La elaboración se lleva a cabo de igual modo que los gargarismos.

1.3. Suspensiones orales

Son preparados que contienen partículas de fármaco finamente divididas distribuidas de manera uniforme en un vehículo en el cual el fármaco es insoluble o presenta un grado de solubilidad mínimo. La mayoría de las suspensiones son preparaciones acuosas con cierta viscosidad y agentes aromatizantes y edulcorantes.

Las suspensiones orales permiten la administración de fármacos que son insolubles en disolución pero químicamente estables cuando se formulan en suspensión. También se emplean para fármacos poco solubles en agua que no puedan formularse, por cuestiones de inestabilidad química, en los disolventes habitualmente utilizados en las formas líquidas orales.

El sistema fisicoquímico suspensión es una forma de dosificación palatable que el sabor desagradable de ciertos fármacos es superado o minimizado al formularlos como partículas no disueltas en suspensión.

Algunos fármacos muy amargos (cloranfenicol y eritromicina) se formulan en forma de sales insolubles e insípidas (palmitato de cloranfenicol, estolato de eritromicina, palmitato de eritromicina) en suspensiones que son mejor aceptadas por el paciente que el fármaco en su forma libre.

Otra ventaja es la posibilidad de conseguir, mediante una adecuada selección del fármaco y de las sustancias auxiliares, una disolución lenta e incluso controlada, que proporcione niveles sanguíneos del fármaco mantenidos en el tiempo.

Los productos sólidos que se encuentran en suspensión deben tener un tamaño de partícula reducido y uniforme con objeto de aumentar la estabilidad de la suspensión y retrasar el proceso de sedimentación. El tamaño de partícula suele oscilar entre 10-15 micras, siendo habitualmente la concentración de sólidos entre 125 y 1.000 mg en 5-10 mL de suspensión.

1.3.1. Componentes de las suspensiones orales

En las suspensiones extemporáneas, el producto sólido suele ser una mezcla del fármaco y sustancias auxiliares que mejoran la estabilidad de los productos suspendidos o bien de la suspensión final. Como agentes suspensoros son habituales gomas de guar, xantan o derivados de celulosa; como estabilizantes, el ácido cítrico y el citrato sódico; como edulcorantes, el azúcar y la sacarina sódica, y como conservantes.

el metilparabén, el propilparabén y el benzoato sódico. En las suspensiones extemporáneas puede prescindirse del agente floculante por no llegar a formarse sedimentos compactos de difícil redispersión. Otras sustancias que pueden incorporarse para mejorar el sabor y el aspecto son los agentes aromatizantes y colorantes habitualmente empleados en las formas orales.

El vehículo suele ser agua purificada, jarabes u otro líquido apropiado.

La reconstitución se realiza mezclando el producto sólido y el vehículo, y agitando hasta conseguir una suspensión homogénea.

Los componentes de las suspensiones orales listas para su administración son el fármaco, el vehículo y las sustancias auxiliares. En estas últimas caben destacar los agentes viscosizantes, los tensoactivos, los coloides hidrófilos, los disolventes, los electrolitos, los agentes floculantes, los conservantes, los aromatizantes y los colorantes.

La elaboración de las suspensiones orales se lleva a cabo como la de las suspensiones en general.

Desde el punto de vista físicoquímico, las suspensiones son sistemas inestables. Por ello, el principal problema que puede plantear su elaboración es el conseguir estabilidad galénica. Asimismo, es necesario asegurar su estabilidad química, microbiológica y su aceptación por el paciente. Todo ello se consigue mediante la adecuada selección e incorporación de las sustancias auxiliares que ya se han citado.

1.3.2. *Presentación de las suspensiones orales*

Las suspensiones orales se presentan listas para su uso o para preparar de forma extemporánea en el momento de su administración. La preparación de suspensiones extemporáneas responde a problemas de inestabilidad del fármaco, comodidad de los sobres monodosis para el paciente o a cuestiones de tipo económico en medios hospitalarios.

Los componentes sólidos de la suspensión extemporánea se presentan como un polvo o granulado en un frasco aforado, para añadir agua potable hasta el volumen indicado. En ocasiones se suministra también el líquido donde hay que suspender el polvo o granulado.

1.4. Emulsiones orales

Son sistemas dispersos constituidos por dos líquidos no miscibles, uno de ellos uniformemente disperso (fase interna o discontinua) en el otro (fase externa o continua), gracias a la acción de un agente emulsificante. Son sistemas termodinámicamente inestables cuyas fases tienden a separarse con el tiempo.

Las emulsiones permiten la administración de fármacos líquidos oleosos y de fármacos lipofílicos disueltos en aceites. Las más apropiadas son las de fase exter-

2.2.12. Comprimidos recubiertos

Aunque el recubrimiento de formas sólidas ya era practicado en el antiguo Egipto, una de las primeras referencias escritas a las formas recubiertas aparece en la literatura islámica y se debe a Rhazes (850-923). Tal como se conoce actualmente, el recubrimiento data de fines del siglo XIV, época en la que ya se elaboraban "grageas". En Francia, en el siglo XVII, este método se utilizaba para enmascarar el sabor de algunos medicamentos; con este fin, Derenou revestía las píldoras y pastillas con metales (oro y plata); de aquí proviene el dicho castellano "dorar la píldora". Los recubrimientos azucarados se desarrollaron considerablemente en Francia a mediados del siglo XIX; en 1837 y 1840 se registraron dos patentes de esta técnica. Sin embargo, los recubrimientos pelicular (el método más empleado en la actualidad) y por compresión son tecnologías relativamente nuevas, introducidas en la década de los años 50 del presente siglo.

El recubrimiento de comprimidos, paso adicional en el proceso de fabricación, aumenta el costo del producto; así, la decisión de recubrir un comprimido debe estar justificada por la consecución de uno o más de los siguientes objetivos:

- Enmascarar el color, sabor u olor desagradables.
- Facilitar la administración al presentar una superficie más suave y deslizante.
- Proporcionar una protección física y química de los componentes de la formulación frente a agentes externos (humedad, oxígeno, luz...).
- Evitar incompatibilidades, incorporando por separado (cubierta y núcleo) principios activos no compatibles entre sí.
- Conseguir una liberación controlada del fármaco mediante cubiertas gastroresistentes, que sólo permitan la liberación a nivel intestinal o cubiertas especiales que regulen la velocidad de cesión.

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser racionados, triturados o machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

- Recubrimiento con azúcar o grageado.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el último. El grageado, por razones históricas, ha sido el más empleado; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de cobertura que, además, es el más simple y menos costoso.

A) Recubrimiento por azúcar o grageado

Consiste en la aplicación sucesiva de varias capas de jarabe, utilizando para los clásicos bombos de gragear o pailas. Con este método, la cubierta puede aumentar el peso del comprimido núcleo entre un 30 y un 100%.

En este tipo de recubrimiento, la forma y tamaño del núcleo que se va a cubrir resultan esenciales; los más adecuados son los núcleos biconvexos, con los bordes poco pronunciados, que puedan rodar fácilmente sin adherirse entre sí. Su resistencia mecánica (dureza y friabilidad) debe ser superior a la de los comprimidos convencionales y es aconsejable la adición de cantidades suplementarias de plastificantes para no incrementar el tiempo de disgregación. Por otra parte, con el fin de garantizar la firmeza y duración de las cubiertas, el núcleo debe presentar un bajo contenido en humedad.

El proceso de recubrimiento con azúcar consta de varias etapas, cuya duración oscila desde varias horas a varios días:

- **Barnizado.** Consiste en la formación de una película de aislamiento impermeable que debe proteger al núcleo de la acción del agua que se incorpora como componente de las capas sucesivas de jarabe, así como de la abrasión que sufre durante todo el proceso. Para ello, se utilizan polímeros insolubles en agua, con capacidad filmógena, disueltos en solventes orgánicos (alcoholes etílico, metílico o isopropílico, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, etc.). Los agentes impermeabilizantes más empleados son el acetato de celulosa, la goma laca (*shellac*), los polimetacrilatos, el acetato de polivinilo, la zeína, los polietilenglicoles de alto peso molecular, etc. Estas soluciones van incorporadas pequeñas cantidades de plastificantes (aceite de ricino, esteres de alquilo, etc.) para mantener una elasticidad adecuada, dado que durante la aplicación de las diferentes capas, los núcleos se verán sometidos a esfuerzos de dilatación y contracción térmica, y para conseguir una mayor impermeabilización. Debe evitarse la sobreaplicación de estos agentes impermeabilizantes ya que pueden plantear problemas de disgregación del comprimido. El aumento de peso en el barnizado oscila entre el 1 y el 3%.
- **Engrosamiento.** Durante esta etapa se pretende redondear los bordes del comprimido a la forma definitiva. Para ello, se utiliza una solución concentrada de azúcar (jarabe), al que se adiciona sustancias con capacidad adherente y filmógena del tipo de la gelatina, la polivinilpirrolidona, la goma acacia, etc., en pequeña proporción (3-5%). En esta etapa se añaden, además, mediante espolvoreo, polvos diluyentes molidos, del tipo del talco, el carbonato cálcico, el caolín..., cuyo objetivo es contribuir a engrosar la forma definitiva al comprimido y adsorber el exceso de humedad, evitando así que los comprimidos se adhieran en una masa.

El recubrimiento puede llevarse a cabo adicionando alternativamente el jarabe y los polvos o bien incorporando éstos en forma de suspensión.

el jarabe; a continuación se procede al secado. Cualquiera que sea el procedimiento utilizado, estas operaciones se repiten sucesivamente hasta que se consiga la forma deseada. La cobertura suele incluir unas 30 capas, lo que hace que la operación pueda durar varios días y el aumento de peso que se obtiene es de, aproximadamente, un 25% sobre el inicial.

- *Alisado.* Una vez dotados de forma, los comprimidos presentarán una superficie bastante rugosa. En esta fase se consigue suavizar y alisar dicha superficie, mediante la adición en 5 a 10 aplicaciones sucesivas de jarabe diluido. Los comprimidos deben secarse con aire después de cada aplicación.
- *Coloreado de la cubierta.* La mayoría de los comprimidos recubiertos con azúcar (grageas) son coloreados. Los procedimientos más modernos de grageado utilizan pigmentos insolubles en agua, como lacas de aluminio u óxidos de hierro, por su fácil aplicación y rapidez en la consecución del color, reduciendo el tiempo de esta etapa, con respecto a los colorantes solubles en agua. Se aplican en suspensión con las últimas capas de jarabe, tres o cuatro, hasta conseguir el color adecuado.
- *Abrillantado o pulido.* La fase de pulido tiene como objetivo conseguir una buena apariencia; se realiza en una paila lustradora cuyas paredes están cubiertas de fieltro y se adiciona una solución en solventes orgánicos de ceras, habitualmente la de abeja y carnauba, en pequeñas proporciones o en forma de copos o virutas que se dejan girar durante cierto tiempo junto con las grageas. El pulimentado puede sustituirse por la aplicación de un barniz, por ejemplo de goma laca.

El grageado de comprimidos se realiza, tradicionalmente, en los denominados bombos de gragear o pailas, que son recipientes en forma de elipsoide de revolución capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos. El modelo más simple (figura 2.56) lleva incorporado un sistema de inyección de aire para el secado, controlado termostáticamente, y un sistema de extracción de polvo y humedad cargado de humedad. Su tamaño puede oscilar entre 0,5 a 1,5 m de diámetro.

Al girar, por la fuerza centrífuga y por la fricción, los comprimidos ruedan y ascienden en el sentido del giro, hasta cierta altura, para luego caer por gravedad en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones de recubrimiento, removiendo la masa manual o automáticamente, por medio de paletas incorporadas, para asegurar una distribución uniforme.

Los equipos modernos incorporan algunos dispositivos de control automático, que permiten programar variaciones en el volumen, tiempo de rodamiento y tiempo de secado, de modo que se adaptan con más facilidad a los requerimientos de las normas GMP que los equipos manuales. Además, superan la poca capacidad de secado que tienen las pailas tradicionales, al llevarse a cabo la desecación en todo el lecho de comprimidos y no sólo en la superficie, y acortan significativamente el tiempo necesario para ejecutar todas las etapas del grageado, tiempo que puede ser de tres a cuatro días en los sistemas tradicionales frente a las seis u ocho horas de los equipos automatizados.

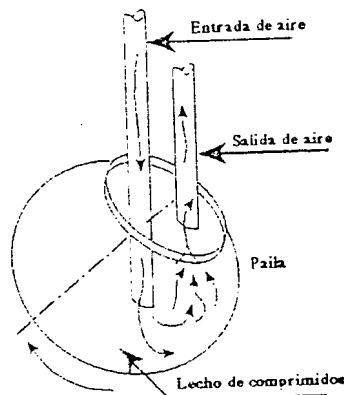


FIGURA 2.56. Esquema de una paila o bombo de gragear convencional.

Entre los equipos con una buena capacidad de secado, rápidos y con cierto grado de automatización, destacan Accela Cota (Manesty), Hi-Coater (Freundt Company) y Driacoater (Driam Metallprodukt). Esquemas de estos equipos aparecen recogidos en la figura 2.57.

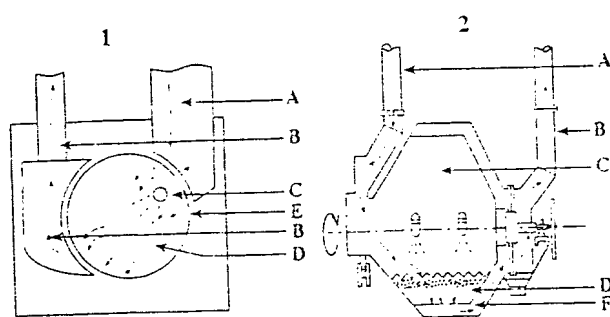


FIGURA 2.57. Esquemas de 1) Accela Cota, 2) Hi-coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire. B: salida de aire. C: atomización. D: lecho de comprimidos. E: paila de recubrimiento. F: pícaras. G: bordes perforados.

B) Recubrimiento pelicular

El recubrimiento pelicular consiste en la deposición, habitualmente por atomización, de una fina película de polímero que rodea el núcleo del comprimido. El polímero puede ir disuelto en solventes orgánicos o bien dispersado en agua. Hay un gran número de otros componentes. Presenta indudables ventajas frente al grageado clásico, lo que lo hace un método cada vez más utilizado. Entre sus diferencias con el grageado se pueden destacar:

ES

- Mantiene la forma del núcleo original y ésta no necesita ser redondeada.
- El incremento, debido al material de recubrimiento, es de 2-3%, frente al 30-100% de las grageas.
- Requiere un menor número de etapas, habitualmente una, y en consecuencia disminuye el tiempo de procesado.
- Ofrece mayores posibilidades de automatización y de adaptación a los requisitos de las normas GMP.
- Incrementa las posibilidades de modificar los perfiles de liberación de fármacos mediante la utilización de polímeros especiales.

En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

biert.
ind.
apa:

Los agentes filmógenos de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Los más utilizados son derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa. Se aplican disueltos o dispersos en gran variedad de solventes, incluida el agua, y tienen la ventaja de formar películas finas, lisas y mecánicamente resistentes. Muchos de ellos han sido ampliamente utilizados desde hace años en la industria alimentaria, por lo que cumplen todos los requisitos exigidos por las agencias reguladoras. Otros polímeros empleados son los derivados polimetacrilatos (Eudragits T), goma laca (*shellac*), acetofalato de celulosa, en combinación con polietilenglicoles de alto peso molecular o polipirrolidona, con el fin de modificar sus propiedades de disolución.

—C
—B
—E
—G

Desde la introducción, en los años 50, del recubrimiento pelicular, los polímeros siempre fueron disueltos en solventes orgánicos, normalmente etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno, metanol, etc.; pero el uso de grandes cantidades de estos solventes supone algunos serios inconvenientes, como el riesgo de explosión, toxicidad e incluso problemas ambientales, lo que exige la adopción de rigurosas medidas de protección que resultan extremadamente caras.

aire:
cios:

Por ello, la industria farmacéutica está favoreciendo el empleo de materiales de recubrimiento dispersos en agua. Uno de los problemas asociados al uso del agua es su lenta evaporación comparada con las soluciones peliculares disueltas en solventes orgánicos volátiles. Una dispersión coloidal acuosa de recubrimiento, disponible comercialmente es el Aquacoat R® (FMC Corporation), la cual contiene un 30% de pseudolátex de etilcelulosa, además del Eudragit E 30D® (30% disperso). Este tipo de dispersiones tiene la ventaja de su alto contenido en sólidos y su relativamente baja viscosidad, lo cual permite utilizar una pequeña proporción de agua. De esta forma, se reduce el tiempo de evaporación del agua y la probabilidad de su interferencia con los otros componentes de la formulación. Con el fin de modificar algunas propiedades físicas de la película, particularmente la elasticidad, se añaden plastificantes, los más utilizados de los cuales son el polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicerol y sus ésteres, y los ésteres de ftalatos. Se emplean suspensiones acuosas, deben usarse sólo plastificantes hidromiscibles.

te p
prim
agua
i gr
renc

Hay algunos problemas inherentes al uso de dispersiones acuosas: la aparición de fragmentos de la película, pequeños (*picking*) o grandes (*peeling*), formando

escamas en la superficie del comprimido; la rugosidad de la superficie del comprimido debido a fallos en la atomización de las gotas para conseguir la coalescencia (efecto de piel de naranja), una distribución no homogénea del colorante (mácula) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el método de la película y la desfiguración del núcleo del comprimido cuando se somete, durante tiempos prolongados, a la dispersión de recubrimiento (erosión del comprimido). No obstante, la causa de cada uno de estos problemas se puede determinar y evitar mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica de aplicación y control de calidad.

Otros componentes que pueden añadirse a la formulación de la película son los surfactantes, para incrementar la extensibilidad de la película durante la aplicación (por ejemplo los derivados del polioxietilensorbitano), opacificantes como el óxido de titanio, edulcorantes y aromatizantes como la sacarina, la vainilla y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar su identificación.

Una formulación acuosa de recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

- *Polímero formador de la película* (7-18%). Ejemplos: polímeros de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la metilcelulosa.
- *Plastificante* (0.5-2.0%). Ejemplos: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dibutil subacetato.
- *Colorante y opacificante* (2.5-8%). Ejemplos: lacas FD&C o D&C, óxidos de hierro.
- *Vehículo* (agua hasta completar el 100%).

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de las formas recubiertas respecto a los núcleos iniciales de partida, y por la función que se desee dar a la película de recubrimiento (gastroresistencia, liberación controlada, estética, etc.).

Una innovación reciente es el recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula con gelatina, lo que facilita su deglución. Estos reciben el nombre de CAPS R®. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula sobre la cápsula tradicional, es que, para una misma cantidad de producto, el comprimido es aproximadamente un tercio más pequeño que la cápsula.

El recubrimiento pelicular puede realizarse con los mismos equipos utilizados en el grageado, pero introduciendo algunas modificaciones en la técnica de aplicación que, además, facilitan su automatización. Las modificaciones incluyen la incorporación de un equipo de atomización y una mayor atención al proceso de aplicación por aire mediante sistemas que garantizan una distribución y extracción homogéneas en todo el lecho. El equipo más utilizado en este tipo de recubrimiento es el Accela Cota (figura 2.57a).

L
mient
recibi
2.58).
cula c
yendo
ción c
de en
métod
más, s
un inc
ten ur

FIGURA

C) Re

La
crita p
compa
alrede
de otro
esta té
Est
recubri
Ademá

La técnica de lecho fluido se emplea también, con frecuencia, en el recubrimiento pelicular. Los núcleos comprimidos se suspenden en una corriente de aire, recibiendo simultáneamente por atomización la solución de recubrimiento (figura 2.58). Es un proceso rápido, de aproximadamente una hora de duración, y la película obtenida es muy fina. Puede aplicarse a comprimidos de cualquier forma, incluyendo los grabados. La instalación y el equipamiento son costosos y la fluidificación de una gran masa de comprimidos con aire caliente requiere un gran aporte de energía; ello explica el hecho de que, a pesar de las indudables ventajas de este método, aún siga empleándose el recubrimiento en pailas. Este tratamiento, además, somete a los comprimidos a considerables fuerzas mecánicas, lo que provoca un incremento de la friabilidad de los núcleos, por lo que es esencial que presenten una elevada dureza y resistencia a la abrasión.

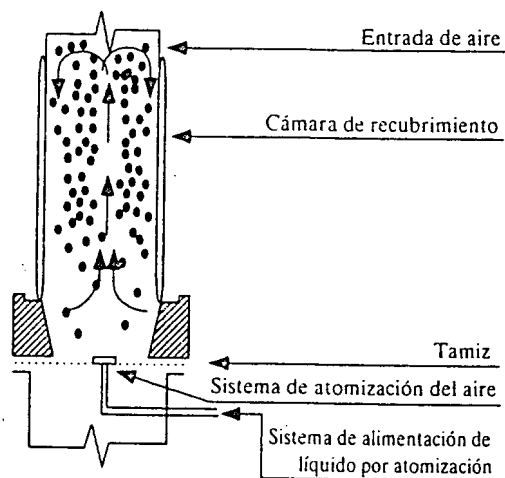


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento pelicular de comprimidos en lecho fluido.

C) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión difiere radicalmente de la descrita previamente para el grageado y el recubrimiento pelicular y consiste en la compactación, mediante máquinas de comprimir especiales, de material granular alrededor de un núcleo comprimido. El producto final es un comprimido dentro de otro. La figura 2.59 presenta algunos formatos de comprimidos recubiertos por esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado pero tiene indudables ventajas en el recubrimiento de comprimidos sensibles al agua, a los solventes orgánicos o al calor. Además, permite separar componentes incompatibles de la formulación o bien for-

mular un mismo componente de formas distintas que presenten diferentes características de liberación (liberación en distintos tramos del tracto gastrointestinal a diferentes velocidades).

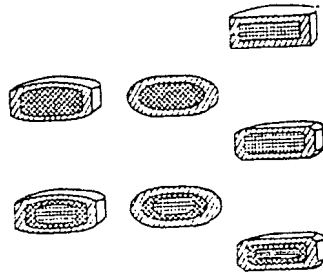


FIGURA 2.59. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión.

Las máquinas de recubrimiento por compresión constan de dos unidades: una para transferir a la matriz los núcleos y el material de recubrimiento. Debe incluir un dispositivo especial que permita centrar el núcleo para asegurar un recubrimiento uniforme. La figura 2.60 presenta un esquema del funcionamiento de una máquina que realiza la compresión del núcleo y su posterior recubrimiento mediante una segunda compresión. Utilizando equipos apropiados es posible crear dos capas de recubrimiento sobre el núcleo (por ejemplo Manesti Bicott), un procedimiento cuya puesta a punto es delicada, ya que se requiere una adecuada adherencia entre el núcleo y el material de la cubierta y que el espesor del recubrimiento sea suficiente en todas las direcciones.

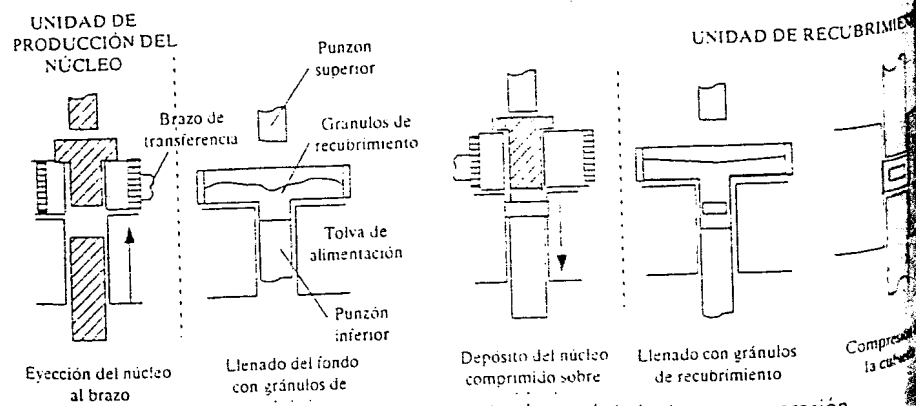


FIGURA 2.60. Esquema del proceso de recubrimiento por compresión.

D) Recubrimiento gastrorresistente

El recubrimiento gastrorresistente o entérico, que puede ser realizado por cualquiera de las técnicas de recubrimiento descritas anteriormente, está especialmente indicado en aquellos casos en que se requiere:

- Proteger fármacos inestables en medio ácido de la acción de los fluidos gástricos (por ejemplo las enzimas y ciertos antibióticos).
- Proteger el estómago del efecto irritante de ciertos fármacos (por ejemplo el naproxeno, el diclofenac).
- Liberar preferentemente los fármacos en el intestino para conseguir una acción local (por ejemplo los antihelmínticos y los antisépticos).
- Facilitar la absorción de fármacos absorbidos preferentemente en el intestino delgado.

Los materiales de recubrimiento entérico deben garantizar la integridad de la cubierta a su paso por el estómago, manteniéndose impermeables e insolubles al pH gástrico, que oscila entre 1,5 y 4, y durante el tiempo de tránsito, que varía considerablemente de unas situaciones a otras, en especial con la presencia de alimentos (0,5-5 h, con un tiempo medio de aproximadamente 3 h).

Como materiales de recubrimiento se emplean, habitualmente, polímeros de naturaleza ácida que, en función de su pK y del pH del medio, se mantendrán no disociados (poco solubles) o se disociarán (solubles). El polímero ideal es aquel que se disuelve o se hace permeable a un pH próximo o superior a 5. Entre los más utilizados se pueden citar el acetoftalato de celulosa, el acetoftalato de polivinilo, los copolímeros del ácido metacrílico (Eudragits®), la goma laca, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Para conseguir un perfil de liberación adecuado se suele recurrir a la mezcla de diferentes agentes filmógenos. La figura 2.61 recoge el perfil de disolución, en función del pH, de los Eudragits L y S y de mezclas de los mismos en distintas proporciones.

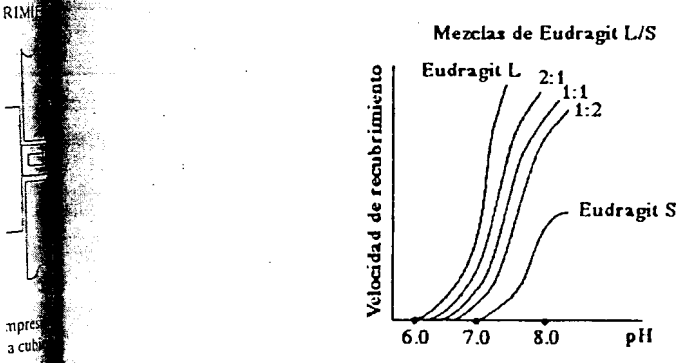


FIGURA 2.61. Perfil de disolución de diferentes mezclas de Eudragits L y S, en función del pH.

El recubrimiento entérico puede realizarse mediante las técnicas de *grageado* y recubrimiento pelicular. En el primer caso, el polímero entérico se aplica en una etapa de barnizado, en cantidad suficiente como para que pueda superar el efecto de disgregación. El engrosamiento y las etapas siguientes son similares al *grageado* convencional. Los polímeros gastrorresistentes, anteriormente mencionados, tienen suficiente capacidad filmógena como para aplicarse mediante la técnica de recubrimiento pelicular. Para asegurar un efecto entérico adecuado, se requiere normalmente un peso de polímero entre dos y tres veces mayor del necesario para un recubrimiento pelicular simple.

Las farmacopeas incluyen un ensayo de resistencia a la disgregación en ácido de los comprimidos gastrorresistentes que difiere de los propuestos para los comprimidos convencionales. Así, se requiere que los comprimidos gastrorresistentes se mantengan intactos durante dos horas, en agitación con HCL 0.1 N, que se disgreguen, en un tiempo máximo de 1 h, cuando, posteriormente, se encuentran en presencia de una disolución tamponada a pH 6.8.

Para el estudio de nuevos materiales de recubrimiento entérico pueden emplearse comprimidos cuyo núcleo esté formado por sulfato de bario, el cual permite hacer un seguimiento de su disgregación a lo largo del tracto gastrointestinal mediante exámenes radiográficos o por ecografía a intervalos regulares de tiempo. La selección del material de la cubierta, de forma que reúna las características adecuadas para su disolución en las condiciones descritas, es de especial importancia en este tipo de comprimidos, puesto que el objetivo final de esta técnica de recubrimiento es conseguir unas propiedades biofarmacéuticas determinadas, a diferencia de las que con el resto de los tipos de revestimiento, excepto las formas de liberación controlada, se pretende dotar a la formulación de unas características orgánicas tolerables por el paciente o conferir estabilidad al principio activo.

2.3. Otras formas sólidas de administración

Las pastillas (*lozenges*), ampliamente utilizadas en el pasado, están actualmente dando de nuevo una gran popularidad como medio de liberación de diferentes tipos de fármacos. Tradicionalmente, fueron administradas para aliviar síntomas como irritaciones de garganta, y para la administración tópica de anestésicos y antibióticos. En la actualidad su administración se ha ampliado a otros grupos de fármacos, como analgésicos, antitusígenos, corticoides, descongestivos, etc.

Las pastillas son formas farmacéuticas sólidas destinadas a disolverse directamente en la cavidad bucal, con objeto de obtener un efecto local o sistémico, constituidas por una elevada proporción de azúcar o una combinación de azúcar y azúcar, sobre la que se incorpora el principio activo y otras sustancias colorantes y aromatizantes. Presentan una textura suave, una forma y tamaños variables y pesos comprendidos entre 1.5 y 4.5 g. Habitualmente, se clasifican en pastillas duras, blandas y masticables.

La
fo o ci
tenido
ficial
disolv
unos
requer
lizarse

La
coles,
forma
sentan
tes y si
disuelt

La
mastic
nido en
tuye un
fármac
gastroi

La
ran cak
su fusio
condici
sor unil
obtene
punzon
pastilla

Bibliografía

Ansel, I
deli
Aulton,
ton
Fauli
García
Mon
King, R
ton.
Lachma
phar

cipio activo al líquido de los poros. Puesto que la velocidad con que aumenta la superficie útil para liberar principio activo a los megaporos disminuye, mientras que aumenta la superficie total de los poros expuesta al líquido, los sistemas megaporosos pueden proporcionar velocidades de liberación sensiblemente constantes.

- *Matrices hidrofílicas.* La capacidad gelificante de los carbomer los convierte en productos potencialmente útiles en la formulación de sistemas matriciales de carácter hidrofílico. La mayoría de las publicaciones se centran en la utilización de la variedad 934 y persiguen, como objetivo fundamental, la obtención de una formulación adecuada para el principio activo seleccionado en cada caso. Para ello se acude a modificaciones en las condiciones de elaboración y, en algunas ocasiones, a la incorporación de otros excipientes de diferente naturaleza.

5. Matrices lipídicas

Las matrices lipídicas constituyen una interesante alternativa para la obtención de niveles sostenidos en plasma de un principio activo administrado por vía oral. La base de estos sistemas matriciales está constituida por compuestos de tipo graso o lipídico que, en contacto con los fluidos gastrointestinales, sufren un gradual proceso de erosión, liberando lentamente el principio activo al medio. Sin embargo, las matrices lipídicas presentan generalmente problemas de estabilidad en las condiciones habituales de almacenamiento, ya que las grasas naturales y los compuestos lipídicos suelen sufrir con el tiempo transiciones polimórficas o amorfo-cristalinas que dan lugar a un endurecimiento y, en consecuencia, a una disminución de la velocidad de cesión del principio activo.

Entre los procedimientos utilizados para dispersar el principio activo en el material graso, se puede citar el consistente en adicionar una solución o dispersión del principio activo y aditivos en la grasa fundida y posteriormente eliminar el disolvente por evaporación. Otra alternativa consiste en incorporar directamente el principio activo y los aditivos a la matriz grasa, previamente fundida a una temperatura ligeramente superior a su punto de fusión.

La liberación de principios activos a partir de matrices lipídicas está controlada por los mecanismos de difusión y erosión, y prevalece uno u otro según las características del principio activo y del propio excipiente lipídico. Las matrices lipídicas presentan un cierto grado de porosidad que permite la penetración inicial del medio de disolución y, en consecuencia, la disolución y difusión del principio activo en el mismo. Paralelamente, se producirá una gradual erosión de la matriz por lipólisis enzimática, simple hidrólisis o solubilización por ionización. Así, la velocidad de liberación y, consecuentemente, la absorción de un principio activo a partir de una matriz lipídica dependen en gran medida de la composición de los fluidos digestivos. Las variaciones de pH y el contenido enzimático del tracto gas-

trointestinal determinarán que no sea fácil controlar los perfiles de liberación a partir de este tipo de matrices. Para solventar este inconveniente se ha propuesto una original alternativa que consiste en adicionar lipasa pancreática y carbonato cálcico. La lipasa es activada en contacto con la humedad y, en consecuencia, promueve la erosión de la matriz, independientemente de la composición de los fluidos intestinales. El carbonato cálcico contribuye a controlar las características de liberación, ya que los iones de calcio actúan como promotores de la acción de la lipasa.

Es interesante señalar que, de no incluirse otro tipo de excipientes en la composición del sistema matricial, la liberación del principio activo será excesivamente lenta e incompleta. Para solventar este problema, es frecuente la incorporación de agentes tensioactivos o polímeros hidrofílicos (figura 8.18) que promueven la penetración de agua y posterior erosión de la matriz, llegándose a conseguir perfiles de liberación de orden 0. Por ejemplo, partiendo de una mezcla constituida por cera de carnauba y alcohol estearílico o ácido esteárico en la proporción 1:1 se ha comprobado que la adición de un 10-20% de polímero hidrofílico es muy eficaz en el control de la liberación del cloruro de tripelamina. Igualmente se ha empleado mezclas de cera de carnauba y polietilenglicol para preparar comprimidos de liberación sostenida de teofilina cuyos perfiles de liberación podían controlarse modificando la relación cera-polietilenglicol.

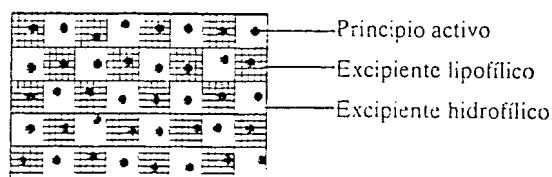


FIGURA 8.18. Matriz lipídica que contiene un excipiente hidrofílico.

Recientemente se han introducido una variedad de excipientes grasos que agrupan bajo el nombre de gelucire; se trata de un grupo de materiales inertes derivados de grasas y aceites naturales hidrogenados comestibles, que están constituidos por mezclas definidas de monoésteres, diésteres y triésteres del glicerol, monoésteres y diésteres de polietilenglicoles. Estos excipientes han sido diseñados de manera que presentan un punto de fusión específico y un determinado valor de HLB, de forma que se cubra un amplio rango de necesidades de formulación. Inicialmente fueron comercializados para formular principios activos en cápsulas de gelatina dura y posteriormente se ha extendido su utilización a la preparación de comprimidos.

Estos excipientes permiten conseguir un elevado control de la liberación de compuestos tanto hidrofílicos como lipofílicos por simple selección de la variedad

de partida. En general, entre las numerosas variables que pueden condicionar la velocidad de liberación del principio activo a partir de este tipo de excipientes, habrá que considerar, aparte de las propias del sistema principio activo-excipientes (tamaño de partícula y solubilidad del principio activo en el excipiente, método de incorporación del principio activo en el excipiente), las correspondientes al punto de fusión y HLB del gelucire.

Dependiendo del punto de fusión y HLB, los gelucires son insolubles o dispersables en agua, lo cual influye sobre su comportamiento de disgregación en el medio acuoso y sobre la velocidad de liberación del principio activo. Las variedades que no se disuelven o disgregan en el medio de disolución o lo hacen lentamente (gelucires 46/07, 48/09, 62/05) dan lugar a una lenta liberación del principio activo. En contraposición, la variedad 44/14 (el primer número indica el punto de fusión y el segundo el HLB) que se dispersa rápidamente en el medio de disolución, da lugar a una liberación inmediata del principio activo. En general, para un determinado HLB, cuanto mayor es el punto de fusión, más lenta es la liberación, mientras que, para un determinado punto de fusión, la velocidad de liberación disminuye generalmente a medida que es más bajo el valor del HLB (figura 8.19).

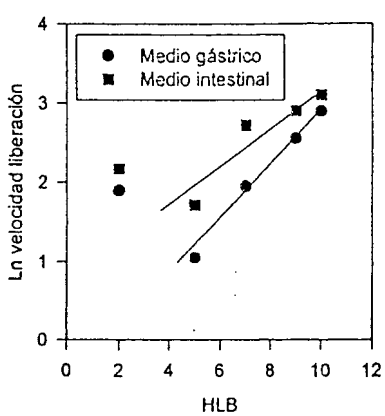


FIGURA 8.19. Relación entre la velocidad de liberación del ácido salicílico y el valor del HLB de los gelucire, mostrando el comportamiento anómalo del Gelucire 50/2.

6. Resinas cambiadoras de iones

El intercambio iónico es una forma atractiva de controlar la liberación de un principio activo por cuanto que este proceso está condicionado por la concentración iónica del medio, la cual, a nivel del tracto gastrointestinal, se puede considerar más constante que el pH de los fluidos a pesar de la influencia que sobre aquel

La velocidad de liberación de un principio activo a partir de estos sistemas es función de la raíz cuadrada del tiempo, por lo que el mantenimiento de niveles plasmáticos sensiblemente constantes sólo se consigue durante la liberación de un pequeño porcentaje de la dosis inicial de medicamento. Este hecho se puede apreciar a la vista de los resultados que se recoge en el cuadro 8.1, referentes a un sistema que contiene nitroglicerina.

CUADRO 8.1
Características de liberación de un sistema transdérmico matricial que contiene nitroglicerina

Superficie (cm ²)	5	10	15	20	30
Contenido total de nitroglicerina (mg)	20	40	60	80	120
Nitroglicerina liberada en 24 h	2,5	5	7,5	10	15
Flujo nitroglicerina in vivo (mg/cm ² /24h)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Rendimiento: 12,5%

2. Sistemas matriciales con gradiente de difusión controlada

Para obviar el inconveniente de una liberación no constante, en este sistema se crea un gradiente de concentración de principio activo en el seno de la matriz polimérica, tal y como se puede observar en la figura 8.29.

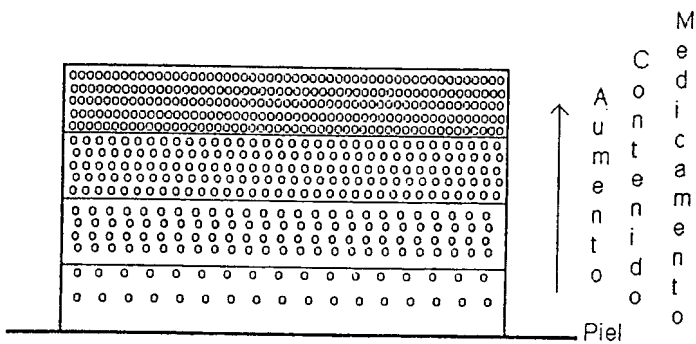


FIGURA 8.29. Sistema transdérmico con gradiente de difusión controlada.

Los estudios realizados con este sistema que contiene nitroglicerina como principio activo demuestran que la velocidad de liberación es más lenta que en el sistema anterior, pero más constante, lo que permite que en 24 horas se libere un mayor porcentaje de nitroglicerina (aproximadamente un 30% frente al 12,5%).

3. Sistema microrreservorio con disolución controlada

Está constituido este sistema por multitud de microcompartimentos hidrofílicos (de tamaño entre 10 y 40 μm) dispersados en una matriz polimérica hidrofóbica (figura 8.30). El proceso de liberación del principio activo es más complejo que los sistemas anteriores, ya que inicialmente debe difundir del compartimento reservorio a la matriz polimérica y de ésta a la piel. El ejemplo más característico de estos sistemas es el que se conoce con el nombre de Nitrodisc, que contiene nitroglicerina como principio activo.

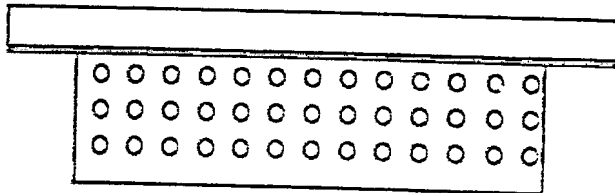


FIGURA 8.30. Sistema transdérmico microrreservorio con disolución controlada. Cada círculo representa un microrreservorio hidrofílico.

Basándose en el mismo principio, se ha desarrollado un sistema que libera simultáneamente una combinación de un progestágeno y un estrógeno; cada medicamento se libera a velocidad diferente pero constante durante un tiempo determinado y se emplea como dispositivo anticonceptivo transdérmico.

B) Sistemas de tipo reservorio

Los sistemas reservorio pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido pero, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo (figura 8.31).

Como ejemplos de un sistema con reservorio para medicamentos sólidos se pueden citar el Scopoderm, que contiene escopolamina, y el Catapress, que contiene el antihipertensivo clonidina. El primero permite administrar por vía transdérmica una cantidad de 1,5 mg de escopolamina durante 3 días; el sistema se coloca en el lóbulo de la oreja, ya que la absorción transdérmica del medicamento varía según la zona de aplicación. El sistema Catapress libera clonidina durante 3 días, y aunque la dosis total administrada es aproximadamente la mitad que la requerida por vía oral, es frecuente la intolerancia dérmica, lo cual obliga a suspender el tratamiento por vía transdérmica.

GRANULACIÓN POR FUSIÓN EN MEZCLADORES GRANULADORES DE ALTA VELOCIDAD

MELT GRANULATION IN HIGH SHEAR MIXER

Lourdes OCHOA D.¹, Manucla 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 N° 7, 01006 Vitoria-Gasteiz. España.

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

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".

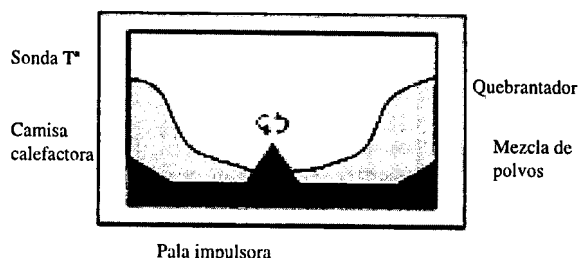


Figura 1. Proceso de granulación por vía húmeda convencional y en "un solo paso".

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-

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 termostático 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.

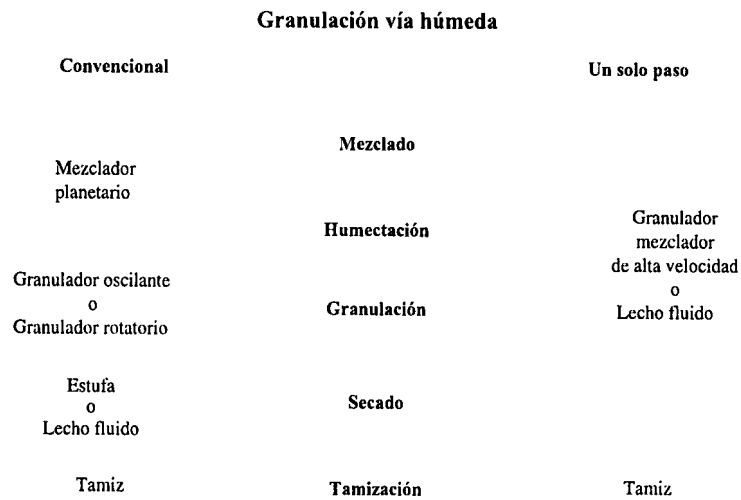


Figura 2. Esquema de un mezclador granulador de alta velocidad.

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.

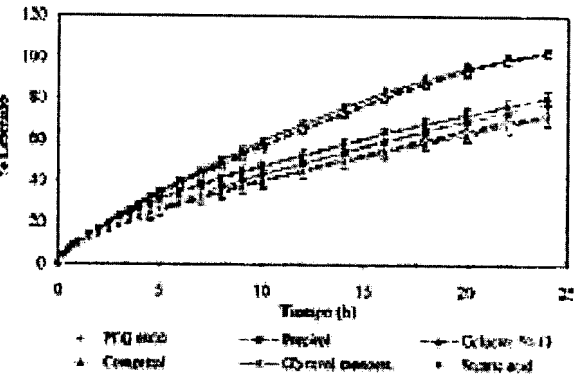


Figura 3. Perfiles de liberación de teofilina a partir de comprimidos elaborados con distintos aglutinante (38).

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

1. Summers, M., Aulton, M. (2004) Granulación. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier (Ed). Capítulo 25 pp 368-378.
2. Kristensen, H.G., Schaefer, T. (1997) Granulations. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Marcel Dekker (Ed) New York Vol. 7. pp 121-160.
3. Vila, J.L. (1997) Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Ed). Madrid. Capítulo 2 pp 55-157.
4. Heng, P., Wong, T.W. (2003) Melt processes for oral solid dosage forms. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 1-6.
5. 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.
6. Zhou, F., Vervaet, 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.
7. 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.
8. 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.
9. Vilhensen, T., Kristensen, J., Schaefer, T. (2004) Melt pelletization with polyethylene glycol in a rotatory processor. Int. J. Pharm. 275: 141-153.
10. 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.
11. 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.
12. Parikh, D.M. (1997) Introduction. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker (Ed.) New York, 1-5.
13. 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.
14. 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.
15. Kidokoro, M., Haramiishi, Y., Sagasaki, S., Shimizu, T., Yamamoto, Y. (2002) Application of fluidized hot-melt granulation (FHM) for the preparation of granules for tableting: Properties of granules and tablets prepared by FHM. Drug Dev. Ind. Pharm. 28(1): 67-76.
16. 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.
17. 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.
18. Amey, D., Kaleb, E., Vervaet, C., Remon, J.P., Adams, E., Massart, D.L. (2002) Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers. Eur. J. Pharm. Sci. 17, 247-251.
19. 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.
20. 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.
21. 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., Kleinbudde, 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. Hengh, 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., Mcnning, 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. Rodriguez, 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.* 44 : 271-286.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143156 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/013048

(22) International Filing Date: 1 June 2007 (01.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/810,018 1 June 2006 (01.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ULLOA, Sergio, R. [MX/MX]; Rinconada de San Buenaventura #33, Co. Club de Golf Mexico, Del. Tlalpan, 14620 (MX). VIL-LACAMPA RAMOS, Jose de Jesus Mateo [MX/MX]; Avenida Division del Norte 833-601, Col. Del Valle, Del. B. Juarez, 3100 (MX).

(74) Agent: BALDWIN, Geraldine, F.; Schering-plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).
- (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 the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: PHENYLPHRINE PULSED RELEASE FORMULATIONS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The invention discloses a pulsed-release formulation or a pharmaceutical composition comprising phenylephrine. The pharmaceutical composition comprises an immediate-release component and an enteric-coated component formulated together either in solid form or in a suspension. The enteric-coated component comprises microcrystals seeded with phenylephrine as an active ingredient and coated with a pH sensitive coating to delay release of the phenylephrine. The pharmaceutical composition can further comprise at least one active selected from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more said actives.



WO 2007/143156 A1

**PHENYLEPHRINE PULSED RELEASE FORMULATIONS
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

FIELD OF THE INVENTION

5 The field of the invention is a pulsed-release formulation for a pharmaceutical composition comprising phenylephrine. The pharmaceutical composition comprises an immediate-release component and an enteric-coated component formulated together as a solid form or as a liquid suspension for administration to an individual.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Phenylephrine and its pharmaceutically acceptable salts are recognized by those skilled in the art as safe and effective nasal decongestants when administered at frequent intervals.

Commercially-available formulations include nasal jelly, nasal drops, and nasal spray (i.e. Alconefrin® Nasal Drops or Neo-Synephrine® Nasal Jelly) as well as immediate release oral

15 tablets or gelatin capsules (i.e. Sudafed PE™ or DayQuil® LiquiCaps). Due to a short half-life *in vivo*, phenylephrine and its pharmaceutically acceptable salts as currently formulated are commonly administered every four to six hours for the relief of nasal congestion.

Pulsed delivery formulations result in a decrease in the frequency of drug administration thereby improving patient compliance. Furthermore, pulsed delivery systems may produce
20 more consistent therapeutic plasma levels of active ingredient as compared to multiple doses of a conventional immediate release formulation given at variable times. Thus, pulsed drug delivery systems may decrease the severity and frequency of side effects. As used herein, pulsed-release is synonymous with pulsatile release.

SUMMARY OF THE INVENTION

25 An object of the present invention is to provide a formulation or pharmaceutical composition of phenylephrine that can be administered on a twice-daily basis. An additional object of the

invention is to provide a pharmaceutical composition or a formulation of phenylephrine that can be administered on a twice-daily basis compatible with incorporation of another active ingredient such as one or more of an antihistamine, an analgesic, an anti-pyretic and an NSAID and mixtures of two or other active ingredients. In preferred embodiments, the other
5 active ingredient is desloratadine or loratadine. A further object of the invention is to provide pharmaceutical compositions for administration to patients of all ages including but not limited to children between the ages of 2 to 6.

To meet at least one of the above objects, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising an immediate-release component in a solid form and a delayed-
10 release component in a solid form, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention further comprise at least one active selected
15 from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more thereof in immediate release form. The pharmaceutical compositions can be prepared and stored in solid (powder) form which can, when desired, be dissolved or suspended in a liquid. In a preferred embodiment, the liquid form of the pharmaceutical composition is a syrup suitable for administration to a child of
20 about 2 to about 6 years on a twice daily basis. The invention also provides methods of making and using the pulsed release formulations and pharmaceutical compositions comprising phenylephrine in immediate and delayed release forms.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to one embodiment of the invention, the active ingredient for the pharmaceutical
25 compositions according to the invention is phenylephrine or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. According to other embodiments of the invention, the active ingredients for the pharmaceutical compositions according to the invention, are phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more of an antihistamine, an analgesic, an anti-pyretic, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
30 or a mixture of two or more thereof.

According to the invention, the pharmaceutical compositions of the invention comprise an amount of phenylephrine for immediate-release and an amount of phenylephrine for delayed release. The delayed-release phenylephrine is released from enteric-coated microcrystals seeded with phenylephrine and coated with a pH-sensitive coating. When combined, the immediate-release component and the enteric-coated component allow extended release of phenylephrine in two pulses--a first pulse of phenylephrine upon administration of the formulation to an individual and a second pulse following entry of the microcrystals into the higher pH environment of the intestines.

For purposes of distribution and storage, the immediate-release portion of phenylephrine may be combined in solid form with the delayed-release enteric-coated microcrystals containing a second portion of phenylephrine as a mixture of solids. For example, powdered phenylephrine may be physically mixed with a powder of phenylephrine-containing enteric-coated microcrystals. The combined powder can be packaged for distribution to hospitals or pharmacies, and stored for a prolonged period such as two years. For ease of administration to an individual, a liquid formulation can be made or "reconstituted" by addition of the mixed powder to water or other liquid to yield a suspension or dispersion of particles in a liquid. In one embodiment, the "reconstituted" liquid suspension is administered to an individual within about two weeks from the time the suspension is made or reconstituted. The liquid portion of the suspension may be aqueous or non-aqueous or a mixture of aqueous and non-aqueous as in an emulsion, or may be described as a syrup. Examples of suitable liquids include water, sorbitol, glycerin, or one or more edible oils. In a preferred embodiment, the reconstituted formulation is aqueous.

According to the invention, an amount of phenylephrine is formulated for immediate release. By immediate release is meant that the active agent is available for absorption by the processes of disintegration and dissolution such that the active agent begins to elicit its decongestant effect essentially upon administration. In a preferred embodiment, the immediate-release portion of phenylephrine is dissolved or suspended by the liquid in forming a liquid formulation.

A second amount of phenylephrine in the pharmaceutical compositions according to the invention is incorporated in an enteric-coated microcrystal which can be suspended in the liquid formulation. The term microcrystal is not intended to be limiting, and includes particles, microparticles, beads, microbeads, powders, granules, pellets, micropellets, non-

pareil seeds, and microcapsules. A preferred embodiment includes micro-repetabs. Micro-repetab technology is described in U.S. Patent Nos. 5,178,878 and 5,607,697, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties. The microcrystals can be formed from standard pharmaceutical ingredients such as one or more of
5 lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxy methyl cellulose, starch, starch derivatives, sugar, polyvinylpyrrolidone, crospovidone, and the like. The microcrystals may further contain one or more standard excipients in the art such as calcium, dicalcium phosphate, calcium sulfate, disintegrants, glidants, magnesium stearate, matrix-forming agents, acacia, butylparaben, carnauba wax, rosin, and the like. The microcrystals preferably
10 have an average particle size of about 200 to about 300 microns. In one embodiment, about 90% or more of the microcrystals have a particle size between about 200 to about 300 microns. In other less preferred embodiments, the particles may be in the range of 100 – 500 microns.

Methods of forming microcrystals containing an active pharmaceutical agent are known in
15 the art. For example, the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof may be incorporated into the core of the microcrystal, or the active agent(s) may be coated on the surface of the microcrystal as a dusting powder. In one embodiment, the enteric-coated microcrystal contains from about 90% to about 70% combined coating and core material by weight and from about 10% to about 30% by weight active ingredient(s). In a preferred
20 embodiment, the microcrystal contains about 80% by weight combined coating and core material and about 20% by weight active ingredient(s).

A wide variety of conventional enteric coatings may be employed to coat the phenylephrine-containing microcrystals, including, for example: cellulose acetate phthalate; hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP); hydroxypropyl cellulose acetyl succinate; polyvinyl
25 acetate phthalate; acrylate copolymers, ammonio-containing acrylate copolymers, and copolymerized methacrylic acid/methacrylic acid methyl esters, such as Eudragit L 12.5, Eudragit L 100 55, Eudragit S 100, and Eudragit RS; and mixtures thereof. Such copolymers are available as aqueous dispersions of copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low (substitution) content of quaternary ammonium groups present as salts, (e.g.,
30 quaternary ammonium chlorides). Eudragit RL 30D and Eudragit RS 30D are available as 30% aqueous dispersions. The enteric coating may further contain one or more conventional

plasticizers, pigments and/or dispersants, including, for example, polyethylene glycols, triacetin, triethyl citrate, Citroflex and dibutyl sebacate.

One or more viscosity-modifying agents may be included in the formulation to maintain uniformity. In addition, one or more viscosity-modifying agents may prevent caking or separation upon storage. Viscosity-modifying agents may include polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropylmethylcellulose, and mixtures thereof.

The pharmaceutical compositions may include a buffer system to reduce dissolution of the enteric coating on the microcrystals. In one embodiment, the pharmaceutical composition is buffered to a pH of about 3 to about 4. A preferred buffer system is citric acid and sodium citrate.

Pharmaceutical compositions according to the present invention may further comprise one or more additives. Additives include stabilizing agents (sodium edetate, etc.), tonicity agents (sodium chloride, glycerin, mannitol, etc.), pH adjustors (hydrochloric acid, citric acid, sodium hydroxide, etc.), and suspending agents (methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, etc.). Examples of particularly useful additives include sweeteners such as Sucralose, sucrose, saccharin, etc., preservatives such as sodium benzoate, and food coloring. It will be appreciated that the pharmaceutical compositions of the invention may also contain any one or more other additives conventionally used in the formulation of pharmaceutical compositions.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical compositions include an antihistamine. Long-acting antihistamines selected from the group consisting of loratadine, desloratadine, azatidine, fexofenadine, terfenadine, cetirizine, astemizole, and levocabastine, or their pharmaceutically acceptable salts are suitable for the pharmaceutical compositions of the invention. Preferred antihistamines include loratadine and desloratadine. Loratadine is disclosed in U.S. Pat. No. 4,282,233 as a non-sedating antihistamine useful, for example, in alleviation of seasonal allergic rhinitis symptoms such as sneezing and itching. The active metabolite of loratadine is desloratadine, which has a half-life ($t^{1/2}$) of approximately 15 to 19 hours. U.S. Pat. No. 5,595,997 discloses methods and compositions for treating seasonal allergic rhinitis symptoms using desloratadine. Loratadine and desloratadine are available in the form of conventional tablets that release the active agent in a conventional manner. Due to the long half life of loratadine compared to phenylephrine, the loratadine in the

47

formulation according to the present invention is preferably available for immediate release. For example, loratadine or desloratadine may be present in solution or dissolution in the carrier liquid.

The subject to which the composition according to the invention is to be administered is not restricted. In a preferred embodiment, the formulation is administered to a child between the ages of about 2 to about 6. The dosage varies depending on the size and age of the patient, the severity of the symptoms, and the like. The administration is preferably carried out by adjusting the dosage based on the subject's response, and is preferably administered once or twice daily.

10 EXAMPLE

The following non-limiting example is shown in order that the present invention may be more readily understood.

Formulation Example 1

15 A suspension can be obtained by "reconstitution" of the following in water:

	desloratadine or loratadine powder:	2.5 mg
	phenylephrine:	2.5 mg
	enteric-coated phenylephrine ¹ :	12.5 mg
	citric acid and sodium citrate:	to adjust pH to 3-4
20	polyvinylpyrrolidone (PVP):	viscosant, as needed to maintain uniformity
	Sucralose:	sweetener, as needed
	sodium benzoate:	preservative, as needed
	FD&C color:	coloring, as needed
25	water:	to 5 mL

¹: micro-cellulose particles seeded with phenylephrine and coated with Eudragit RS® with a loading rate of 20% active ingredient (i.e. 2.5 mg phenylephrine out of 12.5 mg particles).

The above ingredients are mixed until a uniform suspension is obtained and administered to a patient within 15 days of mixing.

30

From the above description, one can ascertain the essential characteristics of the present invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various uses and conditions.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising an immediate-release component in a solid form and a delayed-release component in a solid form, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further
5 wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A pharmaceutical composition comprising an immediate-release component and a delayed-release component suspended or dissolved in a liquid, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further
10 wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The composition according to claim 2, wherein the liquid is aqueous.
4. The composition according to claim 2, further comprising buffer.
5. The composition according to claim 4, wherein the buffer comprises citric acid and
15 sodium citrate.
6. The composition according to claim 4, wherein the pH of the composition is about 3 to about 4.
7. The composition according to claim 2, further comprising a viscosity-modifying agent.
- 20 8. The composition according to claim 7, wherein the viscosity-modifying agent is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, and mixtures thereof.
9. The composition according to claim 2, wherein the immediate-release component further comprises loratadine or desloratadine.
- 25 10. The composition according to claim 2, wherein the average particle size of the microcrystals is from about 200 microns to about 300 microns.

11. The composition according to claim 2, wherein greater than about 90% of the microcrystals have a particle size from about 200 microns to about 300 microns.
12. The composition according to claim 2, wherein the coated microcrystals contain about 10% to about 30% by weight phenylephrine.
- 5 13. The composition according to claim 12, wherein the coated microcrystals contain about 20% by weight phenylephrine.
14. The composition according to claim 2, wherein the microcrystals are formed from one or more ingredients selected from the group consisting of starch, lactose, talc, polyvinylpyrrolidone, cellulose, methylcellulose and mixtures of two or more thereof.
- 10 15. The composition according to claim 2, wherein the microcrystals contain cellulose.
16. The composition according to claim 2, wherein the enteric coating is formed from one or more polymers selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl cellulose acetyl succinate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, ammoniomethacrylate copolymers, and mixtures of two or more thereof.
- 15 17. The composition according to claim 16, wherein the enteric coating includes one or more polymers selected from the group consisting of ammoniomethacrylate copolymers.
18. The composition according to claim 2, wherein the composition comprises about 2.5 mg/5mL of phenylephrine in the immediate-release component and about 2.5 mg/5mL in the delayed-release component.
- 20 19. The composition according to claim 1 or 2, further comprising at least one active selected from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more said actives.
20. A method of preparing a composition according to claim 2, comprising mixing phenylephrine-containing enteric-coated microcrystals, bulk phenylephrine, and a liquid.
- 25 21. A method of treating the symptoms of cold, flu, or allergies in an individual comprising administering to said individual a composition according to claim 1 or 2 on a twice daily dosing schedule.

22. A method of treating the symptoms of cold, flu, or allergies in a child between about 2 to about 6 years old comprising administering a composition according to claim 2 to a child between about 2 to about 6 years old on a twice-daily dosing schedule.

5

AA 328677
NOTARIA TERCERA
ENCOPIADO
LISIANA RAMIREZ NARANJO



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

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

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -
- - - - -
- - - - -
compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Como Notario Veintitres de este Círculo
hago constar que esta fotocopia coincide
con su fotocopia auténtica que he tenido
a la vista.
13 AGO 2007
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

4539
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

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

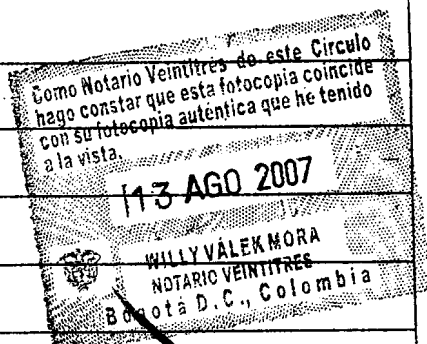
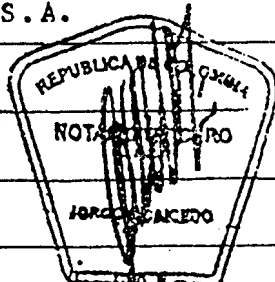
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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

Juan m Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO



01



* 1 1 8 8 8 1 6 6 7 *

83



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

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 DOMICILIO PRINCIPAL: 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: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

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 8 8 8 1 6 6 8 *

54



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

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: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 4

37141

E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	04/02/1969
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

37615

E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	18/10/1969
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

39341

E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	04/09/1970
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

41379

E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	14/10/1971
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

44154

E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	10/11/1971
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

44367

E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	21/12/1971
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

44716

E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	15/10/1973
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

5505 IX

E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	08/03/1974
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

7636 IX

E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	31/01/1975
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

11772 IX

E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	04/04/1975
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

12441 IX

E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	09/01/1976
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

15581 IX

E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA	SEGUNDA	DE	CALI	22/10/1980
-----------	------------	---------	---------	----	------	------------

41529 IX

E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI	03/08/1982
----------	------------	---------	--------	----	------	------------

54655 IX

E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI	30/06/1983
-----------	------------	---------	--------	----	------	------------

61172 IX

E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI	01/04/1986
-----------	------------	---------	--------	----	------	------------

83730 IX

E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI	29/09/1986
-----------	------------	---------	--------	----	------	------------

87933 IX

E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA	DECIMA	DE	CALI	19/11/1987
-----------	------------	---------	--------	----	------	------------

2552 IX

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 6 9 *

58



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

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
E.P. 1236 5175 IX	20/04/2012	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/04/2012

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 6

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA, DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA, ASI COMO LA COMERCIALIZACION DE LAS MATERIAS PRIMAS PARA LOS CITADOS PRODUCTOS. 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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 0 *

58



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 7

SERVICIOS DE GUARDERIA, SALA CUNA Y SIMILARES.

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 8

ELEGIDOS POR LA MISMA LISTA. AL EFECTUAR LA ELECCIÓN DE LOS MIEMBROS PRINCIPALES Y SUPLENTE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DETERMINARÁ DE ACUERDO CON 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).

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 1 *

88



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 9

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

(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.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 10

(ii) QUE SEA CONTROLADA POR DICHA PERSONA O QUE SE ENCUENTRAN COMÚNMENTE CONTROLADAS POR OTRA PERSONA. PARA ESTOS EFECTOS, "CONTROL" CONSISTE EN LA 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 SIMILAR, POR UNA SUMA O SUMAS QUE, CONJUNTAMENTE, SUPEREN UN MONTO EQUIVALENTE A DOS MILLONES QUINIENTOS MIL DÓLARES (US\$2.500.000.00) DURANTE UN AÑO FISCAL.

L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA 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 POR TÉRMINO INDEFINIDO, 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 GENERAL 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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 2 *

58



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 11

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

PARÁGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACIÓN Y SIN REQUERIR AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES 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(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 12

EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 076 DEL 29 DE MARZO DE 2012
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 22 DE MAYO DE 2012 No. 6194 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

LUIS ERNESTO MEJIA CASTRO
C.C.16685633

NOVENO RENGLON

JAIME BERMUDEZ MERIZALDE

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 3 *

59



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 13

C.C.79386262
SUPLENTE
PRIMER RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582
SEGUNDO RENGLON
JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL
C.C.19494493
TERCER RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO
C.C.31170896
CUARTO RENGLON
MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN
C.C.31238104
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
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL

*** CONTINUA ***

9539-LOTE M41843

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 14

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 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,

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 4 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 15

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, 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 16

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

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 5 *

61



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 17

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 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,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 18

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 LISTRITAL: 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 ARBITRAMIENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS.

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

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

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 6 *

62



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 19

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 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 20

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 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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 7 *

63



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 21

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

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 22

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:

- 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. 39.638.165 DE BOGOTA, SUBGERENTE

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 8 *

64



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 23

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 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 24

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 TECNQUIMICAS S.A., EN NINGUN CASO, QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES Y A ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DILIGENCIAS DE INTERROGATORIOS DE PARTE.

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

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2687 DEL 26 DE JUNIO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI ,

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 7 9 *

68



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 25

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 JURISDICCION 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.

SEGUNDO: A ANTONIO JAIRO RAMÍREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CEDULA 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. 10.583.301 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 26

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.

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 0 *

68



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 27

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, ABRONAR 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 CONDUCTENTES AL RESGUARDO DE LOS DERECHOS E INTERESES DE ESTA COMPAÑIA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANSTAR CUALQUIER TRAMITE QUE SE REQUIERA ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERC SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCION DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRAMITES Y

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 28

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, 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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 1 *

67



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 29

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.) 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 30

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 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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 2 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 31

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 ADMINISTRADAS 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 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 32

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

CERTIFICA:

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

NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 3 *

69



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 33

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.
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.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 34

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
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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 4 *

20



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 35

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 36

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.

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 5 *

71



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 37

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 POSHE 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:

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 2012

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 38

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 2012

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 2012

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 2012

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 2012

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 2012

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 1 8 8 8 1 6 8 6 *

72



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 39

RENOVO : POR EL AÑO 2012

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 2012

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 2012

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 28 DE
MARZO DE 2012 .

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2012/05/30

HORA: 08:16:37

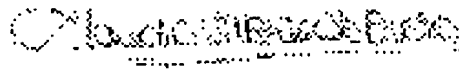
OPERACION: 02C260530015

PAGINA: 40

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 30 DIAS DEL MES DE MAYO DEL AÑO 2012 HORA: 08:20:05 AM



23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0060002	
				Bogotá D.C., Junio 15 de 2012 - 16:36:48	
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	450005636	13/06/2012	315.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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: _____			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
			No. 11-096477- -00005-0000		
			Fecha: 2012-06-15 16:52:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 74		
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					
Junio 15 de 2012 - 16:36:49					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

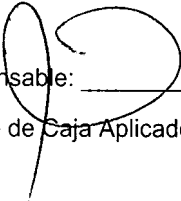
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0059998
		Bogotá D.C., Junio 15 de 2012 - 16:36:18

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS NI 900.048.328 RE

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	191652075	14/06/2012	30.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	450005625	13/06/2012	1.215.000.00

*** 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. 11-096477- -00005-0000
Fecha: 2012-06-15 16:52:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 74