



No. 05-122667-00010-0000

Fecha: 2009-12-29 13:44:37 Dep: 2020 DIR NULVASC
Lib: 11 PA: ENLIVII Lib: 379 TASLACIONALII
Act: 450 OPOSICION RYII R Folios: 80

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

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

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 05 122.667
Solicitante: BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL.
Apoderado: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN.
Título de la nueva creación o denominación del signo:
**TABLETA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE CLORHIDRATO DE
BUPROPION.**
Gaceta 608 de 30 de septiembre 2009, N° de publicación 622.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	IDENTIFICACION
Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74) Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causa: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16 y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia)). Artículo 30 (Reivindicaciones) y artículo 42 (oposiciones) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo



01



* B B B Q 7 2 0 8 *

25 62
568

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: D2XMA1228173

PAGINA: 3

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	28/11/1963	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	03/01/1967
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 37141	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968
E.P. 7711 37615	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 4

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 13/10/1973

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. 2673 09/05/1980 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 22/10/1980

41529 IX

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

54655 IX

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

61172 IX

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

83730 IX

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

87933 IX

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

2552 IX

E.P. 7065 04/11/1987 NOTARIA DECIMA DE CALI 19/11/1987

2553 IX

E.P. 5929 14/03/1989 NOTARIA DECIMA DE CALI 26/07/1989

20225 IX

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 0 4 *

5683
56
569

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 5

E.S. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989
22230 IX			
P.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992
60929 IX			
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995
10214 IX			
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997
3813 IX			
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000
4740 IX			
E.P. 3814	15/09/2003	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2003
6381 IX			
E.P. 3568	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004
8542 IX			
E.P. 2224	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	30/05/2006
6565 IX			
E.P. 1675	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	16/05/2008
5362 IX			
E.P. 4531	23/10/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/11/2008
12416 IX			
E.P. 917	05/03/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/03/2009
2978 IX			
E.P. 1809	05/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	15/05/2009
5623 IX			
E.P. 5409	01/12/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/12/2009
14004 IX			

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE JANUARY DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O ESPECIES DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O

*** CONTINUA ***

No debe ser utilizado para fines de identificación de la cámara de comercio de cali

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 6

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 BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, 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, TÍTULOS O 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 MRC. 5409 DE REFORMA CITADA, SE ADICIONA AL ARTICULO 4 DE LOS ESTATUTOS SOCIALES EL LITERAL G) EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 1 0 *

512 84 47 500

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 7

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 SIETE (7) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELECIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PERÍODOS DE DOS AÑOS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELECIDOS INDEFINIDAMENTE.

SIMULTÁNEAMENTE CON LA ELECCIÓN DE LOS PRINCIPALES LA ASAMBLEA ELEGIRÁ SIETE (7) SUPLENTE PERSONALES LOS CUALES REEMPLAZARÁN A LOS RESPECTIVOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTES, 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 CLASURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 8

O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL.

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

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

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

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

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

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

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

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

*** CONTINUA ***



51

CERTIFICADO NACIONAL

FECNA: 2009/12/28

OPERATION: 02XMA1228173

MAYORITARIOS DE LA COMPAÑIA: SIEMPRE Y CUANDO TALES CONTRATOS O ACUERDOS:

(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 1.- PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5) SE CONSIDERA "PERSONA RELACIONADA" A CUALQUIER PERSONA: (1) QUE ES AFILIADA DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(iii) 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 CONSANGÜINIDAD. 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 (S), EN RELACIÓN CON CUALQUIER PERSONA SE CONSIDERA "AFILIADA" A CUALQUIERA OTRA PERSONA QUE:

(i) DIRECTA O INDIRECTAMENTE LA CONTROLE.

(11) 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 COMPAÑIA.

(7) REALIZAR ADQUISICIONES O INVERSIONES EN UNA O MAS CORPORACIONES, SOCIEDADES, ASOCIACIONES O CUALQUIER OTRA ORGANIZACIÓN O PERSONA JURÍDICA

*** CONTINUA ***

U

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 10

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, LLÉGAO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

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

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

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

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 1 2 *

579 66
572

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 11

OBLIGACIONES O CRÉDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS
JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y
SUSTITUCIONES.

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

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

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

FUE(ON) NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 12

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

SANTIAGO BARBERI GONZALEZ

C.C.94384742

QUINTO RENGLON

FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA

C.C.14934246

SEXTO RENGLON

ISAAC YANOVICH FARBAIARZ

C.C.8243355

SEPTIMO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER

C.C.16615708

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

SEGUNDO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL

C.C.19494493

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO

C.C.31170896

CUARTO RENGLON

MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN

C.C.31238104

QUINTO RENGLON

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE

C.C.16741040

SEXTO RENGLON

*** CONTINUA ***



01



* B 8 6 0 7 2 1 3 *

82067
573

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 13

ALONSO BOTERO PARDO
C.C.16830282
SEPTIMO RENGLO
MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES
C.C.31854671

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARCH DE 2003
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 23 DE APRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX
FUE(RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AUGUST DE 2004
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 30 DE AUGUST 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 JUNE DE 2009
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 11 DE JUNE 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. 5235 DEL 19 DE JULY DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULY DE 1996 HAGO EL NRO. 144 DEL
LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A
CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE ERAO, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO
CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 14

14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR. B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, FUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PRELIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, FUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDA SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE JANUARY DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRUARY DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 10.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR,

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 15

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 16

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DECEMBER DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE JANUARY DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 15.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE 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 QUEDA SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 1 5 *

22 87
52
575

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 17

QUE TRATA ESTE PODER, EL APODERADO SE CEÑIRA RIGUROSAMENTE A LOS TÉRMINOS
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 BAPTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDADE,
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.
51722317 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. 79815670 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,
DISTRICTAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y
JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE
COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS
SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE
UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES,
EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE
NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS
DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS,
SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 18

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 CONTENCIOSOS 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 CARENIA 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 AUTCRIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE MAY DE 2008 DE CALI ,INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNE DE 2008 BAJO EL NRO. 80 DEL LIBRO V Y MODIFICADO POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 18 DE JULIO DE 2008, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 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:

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 3 6 *

523 20 \$53
526

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 19

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

A. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO, SUS MODIFICACIONES Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE A TECNOQUÍMICAS S.A.
B. SUSCRIBIR CONTRATOS DE APRENDIZAJE Y PASANTIAS ASI COMO SUS MODIFICACIONES Y ADICIONES.

C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

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

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

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

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

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

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 20

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

L. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE 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.

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

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERATION: 02XMA1228173

PAGINA: 21

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 TECNQUÍMICAS 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 E 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 FIRMAS LAS CORRESPONDIENTES ACTAS ATENDER DIRECTAMENTE, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO Y EN GENERAL OBRAR COMO APODERADO ESPECIAL ANTE LAS AUTORIDADES ADUANERAS EN TODAS LAS OPERACIONES RELACIONADAS CON EL COMERCIO EXTERIOR.

II. OTORGAR APODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y
TRAMITEN ANTE LAS SOCIEDADES FORTUARIAS DE BUENAVENTURA, CARTAGENA Y
BAHRANQUILLA, 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 JEYES DE BODEGA DE YUMBO Y JAMUNDÍ PARA ESS TRÁMITE DOCUMENTOS DENTRO DE LOS TRÁMITES DE EXPORTACIONES O REEMBARQUES DE MERCANCÍAS, Y EN GENERAL ATENDER TODAS LAS DILIGENCIAS DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER AUN TERCERO.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 22

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 CAÑÓN DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 31.236.104 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 GOBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO.

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

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL
CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

PAGINA: 23

OPERACION: 02XMA1228173

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 ÚNICOS DE CONOCIMIENTO DE
POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS PARA PAGOS
PERSONA JURÍDICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.
III. SUSCRIBIR LAS LETRAS DE COBRANZA Y LAS CARTAS DE CRÉDITO.
C. SOLICITAR TÍTULOS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE
TRÁMITE.

JAR

AC

SO

1
L
S.
1.
SUE
NOM
DEPA
FOLIO
O DI
CONCIL
DEMAN
PARAGRA
HASTA
MENSUAL
2. PARA
ACCIONES
CARTERA,
NOMBRE DE
PARTE, CON
SOCIEDAD
RECLAMACIONE
ESTABLECIMIENT
DEL NUMERAL
3. PARA QUE OT
PROCESOS CON
ECONOMICA QUE
SUPERINTENDENCI

AC

AC

AC

SO

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

AC

CERTIFICADO NACIONAL
CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

INTERVENGA

OPERACION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 26

EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LOS INTERROGATORIOS DE PARTE, A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS, ENTRE ELLAS LAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES, JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO.

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

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

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

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1853 DEL 07 DE MAY DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE MAY DE 2009 BAJO EL NRO. 64 DEL LIBRO V SE CONCEDIO PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA 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 BEATRIZ EUGENIA TORRES MURTADO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 1.130.672.089 DE CALI Y PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADA No. 168

*** CONTINUA ***

QU
CAI
CON
LA
FINAN
SEDE
MA
FINANC.
SEDE E
ESPEI
ADMINIST
D.C.
DIEGO



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 27

064 DEL C. S. DE LA J. PARA QUE, CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS QUE DEBAN TRAMITARSE ANTE: A) EL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, O LAS OFICINAS O AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN, INCLUIDO, PERO SIN LIMITARSE A TODO LO RELACIONADO CON EL TRÁMITE DE OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS, RESPUESTAS DE AUTOS, CAMBIOS DE NOMBRE Y MARCAS DE PRODUCTOS, REFORMULACIONES Y ADICIONES EN LA LÍNEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE IMPORTADOR Y FABRICANTE, CESIONES DE REGISTROS SANITARIOS, CERTIFICACIONES DE FÓRMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES EN LA MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO, RENUNCIAS A REGISTROS SANITARIOS, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES, CERTIFICACIONES SOBRE LA LÍNEA COMPLETA DE PRODUCTOS, LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO DE LAS PLANTAS, CERTIFICADOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM), CERTIFICADOS DE CAPACIDAD Y DE NORMAS TÉCNICAS DE FABRICACIÓN, CERTIFICACIONES DE EXCLUSIÓN DE IVA, TRÁMITES DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICIDAD Y RECURSOS ANTE EL COMITÉ DE PUBLICIDAD Y LA COMISIÓN REVISORA, SUSCRIPCIÓN DE ACTAS DE VISITA, ASÍ COMO RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES QUE HAGA LA SUBDIRECCIÓN DE VIGILANCIA Y CONTROL DEL INVIMA, O CUALQUIERA DE SUS DEPENDENCIAS Y DE LAS DEMÁS ENTIDADES; LOS APODERADOS QUEDAN IGUALMENTE FACULTADOS PARA ELEVAR SOLICITUDES, PETICIONES, RECLAMACIONES, FORMULAR ENMIENDAS, PRESENTAR RECURSOS; OPOSICIONES, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN, SOLICITUD DE CONCEPTOS, PRESENTAR DENUNCIAS, ASONAR 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 ÉSTA COMPAÑÍA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANTAR CUALQUIER TRÁMITE QUE SE REQUIERA ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES Y SOLICITUDES, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. C) FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LOS TRÁMITES NECESARIOS PARA LA APROBACIÓN DE COMRA DE MEDICAMENTOS Y MATERIAS PRIMAS DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 28

CONTROL ESPECIAL, ELEVAR SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS, SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANSTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. D) EMPRESA TERRITORIAL PARA LA SALUD.-ETESA, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE NO OBJECCIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES PROMOCIONALES CONSISTENTES EN JUEGOS DE SUERTE Y AZAR QUE REALICE LA COMPAÑIA CON EL FIN DE IMPULSAR SUS VENTAS, RESPONDER REQUERIMIENTOS, HACER ACLARACIONES, PRESENTAR RECURSOS, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANSTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES, E) INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO Y MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE - LICENCIAS, AUTORIZACIONES PARA IMPORTAR OBTENCIÓN DE REGISTROS, SOLICITUD DE CONTESTAR REQUERIMIENTOS, SUMINISTRAR INFORMACIÓN REQUERIDA, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANSTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES F) MINISTERIO DE PROYECCIÓN SOCIAL, SECRETARÍAS DE SALUD E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA PRESENTACIÓN DE CUALQUIER SOLICITUD DE APERTURA DE INVESTIGACIÓN, SOLICITUD CONCEPTO, RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES Y DEMÁS SOLICITUDES Y TRÁMITES QUE DEBAN ADELANSTAR ANTE ÉSTAS ENTIDADES O LAS QUE HAGAN SUS VECES. G) CUALQUIER ENTIDAD DEL ORDEN NACIONAL, LOCAL O MUNICIPAL, QUE HAGA REQUERIMIENTOS O SOLICITE ACLARACIONES A LA COMPAÑIA EN EL CURSO DE CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ADMINISTRATIVO, PARA LO CUAL LOS APODERADOS QUEDAN DEBIDAMENTE FACULTADOS PARA CONTESTAR Y ACLARAR Y SOLICITAR TODO CUANTO SEA DEBIDO PARA EFECTOS DE TODO LO ANTERIOR, FACULTO A LOS APODERADOS AQUÍ NOMBRADOS, PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDE, 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 PEDERES, SUSTITUIRLOS. ASÍ MISMO, LOS APODERADOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARriba INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS, PUDIENDO ATENDER ASÍ MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENEREN DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACIÓN DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRÁMITES. LA ACEPTACION DE LA GESTION POR PARTE

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 8 7 2 2 1 *

328 75 528
581

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 29

DE ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE Y BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL DOCUMENTO EN QUE SOLICITEN CADA TRÁMITE ANTE LA ENTIDAD RESPECTIVA. ESTE MANDATO SE OTORGA POR TÉRMINO INDEFINIDO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2687 DEL 26 DE JUNIO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE JULY 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 CÉDULA DE CIUDADANÍA NO 16.741.040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 58.401 DEL C.S. DE LA J., Y/O A ANÁ MARÍA ALVAREZ ROBLEDO, CON C.C. 31.170.896 DE CALI, PARA QUE DE MANERA CONJUNTA O SEPARADA EJERZAN LAS SIGUIENTES FACULTADES EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A.:

1. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD, SIN LIMITACIÓN ALGUNA EN TODAS LAS LICITACIONES PÚBLICAS, PRIVADAS O DE CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN EN QUE ESTÉ INTERESADA PARTICIPAR TECNOQUÍMICAS S.A. ESTA FACULTAD COMPRENDE LA DE PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES, FIRMAR TODOS LOS ANEXOS QUE SEAN REQUERIDOS DENTRO DEL RESPECTIVO PROCESO LICITATORIO (TALES COMO CARTA DE PRESENTACIÓN, FORMATOS DE KÁRDEX, PROPUESTAS ECONÓMICAS, FORMATOS TÉCNICOS, ETC) Y DEMÁS DOCUMENTOS QUE REQUIERAN LA FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL.

2. FORMULAR Y SUSCRIBIR LAS OBSERVACIONES QUE SE HAGAN A LOS PLIEGOS DE LAS LICITACIONES Y PARTICIPAR EN TODOS LOS TRÁMITES QUE ANTECEDAN A LA APERTURA DE LAS LICITACIONES, ASÍ COMO LA DE INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES EN LA VÍA GUBERNATIVA E INICIAR LAS ACCIONES QUE SEAN PROCEDENTES ANTE LA JURISDICCIÓN CONTENCIOSA ADMINISTRATIVA CON FACULTADES PARA DESIGNAR APODERADOS PARA LA ATENCIÓN DE ELLOS.

3. CONTRATAR Y FIRMAR TODAS LAS PÓLIZAS QUE SE REQUIERAN PARA CONCURRIR A LAS LICITACIONES Y PARA FIRMAR Y FORMALIZAR LOS CONTRATOS QUE SEAN ADJUDICADOS A LA SOCIEDAD.

4. SUSCRIBIR LAS MODIFICACIONES, CORRECCIONES Y ACLARACIONES DE LOS CONTRATOS ASÍ COMO LAS ACTAS DE LIQUIDACIÓN DE ELLOS.

5. INSCRIBIR A LA SOCIEDAD Y RENOVAR SU REGISTRO ÚNICO DE PROponentes -RUP- C DE LA FIGURA QUE LA SUSTITUYA O MODIFIQUE.

LOS APODERADOS EJERCERÁN ESTAS ATRIBUCIONES DE MANERA INDEPENDIENTE SIN QUE SE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 30

REQUIERA LA FIRMA CONJUNTA PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS ENCOMENDADOS.

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

1. NOTIFICARSE, CONTESTAR DEMANDAS O REQUERIMIENTOS, CONCILIAR, DESISTIR, ALLANARSE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O GUBERNATIVO, SIN IMPORTAR LA CUANTÍA 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 TÉRMINO 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

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 2 2 *

5976
529
58

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 31

CONFIERE POR ÉSTE INSTRUMENTO.
CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 12 DE MARZO DE 2009
INSCRIPCION: 18 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NRO. 3193 DEL LIBRO IX
CONSTA LA SITUACION DE CONTROL
SOCIEDAD CONTROLANTE
DENOMINACION: INVERSIONES TQ S.A.
NIT. 900.220.408-1
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INVERSIONES TQ S.A. CORRESPONDEN A LA 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 BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS; MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR; PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS; ALIMENTOS NATURALES O PROCESADOS; PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR Y SERVICIOS EN GENERAL.

SOCIEDAD CONTROLADA
DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.
NIT. 890.300.466-3
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 BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 32

EFFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

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

CERTIFICA;

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE SEPTIEMBRE 2009

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

CONSTA EL GRUPO EMPRESARIAL:

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

NIT: 890300466-5

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: DEDICADA A LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERIA O EFFECTOS 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: PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS; Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS 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 PROPOSITO Y DIRECCION, SEGUN LO PREVISTO EN LOS ARTICULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: INDUGRAFICAS S A S

NIT: 890304375-1

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA.

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 6 0 7 2 2 3 *

530 77
583

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 33

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

SUBORDINADA: TECNOFAR TQ SAS

NIT: 817003055

DOMICILIO: VILLA RICA, CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

SUBORDINADA: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DE ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

*** CONTINUA ***

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°: 2675

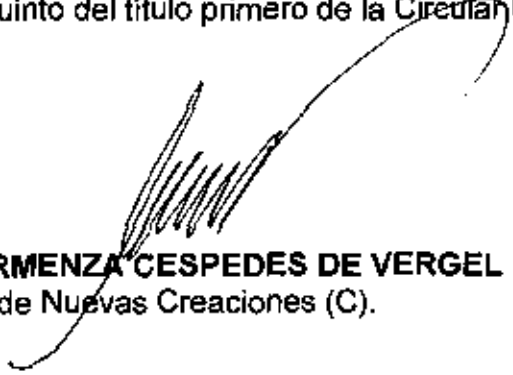
ASUNTO:

Radicación PCT N°	05-122667
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	061

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Technoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

26 FEB. 2018

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

202021

3
5 Comprobante de pago No. 09-97.815 (Oposición) Fecha Diciembre 29 de 2009
(Prórroga) Fecha 455 477

6 Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

486-3
486
509

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 05 122.667

TÍTULO SOLICITADO: TABLETA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE CLORHIDRATO DE BUPROPION.

PUBLICACIÓN: Gaceta 608 de 30 de septiembre 2009, N° de publicación 622.

SOLICITANTE: BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICION

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

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 05 122.667, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

453
478

la cesión del fármaco por difusión, osmosis y otros mecanismos fisicoquímicos¹. Claramente, esta última, es la estrategia que se utiliza en la formulación descrita en la solicitud colombiana en trámite. S1

Siendo más específicos aun, el estado de la técnica nos enseña con anterioridad que existen diversos mecanismos a través de los cuales se puede conseguir la liberación controlada del principio activo. Entre estos están los sistemas monolíticos o matriciales, sistemas tipo reservorio, sistemas activados por el disolvente y sistemas controlados químicamente, siendo este último mecanismo el utilizado por la solicitud colombiana en cuestión, en donde la liberación se da a través de un proceso de bioerosión². Sistemas con membrana microporosa por ejemplo, utilizan polímeros insolubles en el medio acuoso estomacal como el cloruro de polivinilo y el acetato de polivinilo o la etil celulosa y el ftalato de hidroximetil celulosa junto a otras sustancias solubles (como el lauril sulfato sódico) con lo cual se forman poros que permiten la difusión controlada del fármaco³. Si examinamos los componentes de la primera cubierta (de liberación controlada) de la formulación descrita en la solicitud colombiana, podemos observar de manera clara que esta compuesta por un polímero insoluble (etil celulosa o alcohol polivinílico), un plastificante y un polímero soluble, lo cual cumple con lo establecido en el estado de la técnica para conseguir una liberación controlada a través de los mecanismos anteriormente descritos, lo cual evidencia la falta irrefutable tanto de novedad como de nivel inventivo de esta formulación en cuestión.

En este punto, podemos exponer algunos documentos que demuestran la versatilidad de la aplicación de este tipo de tecnología, documentos que demuestran con anterioridad el recubrimiento que otorga la liberación controlada del mismo fármaco contenido en un núcleo a ser recubierto, veamos:

La patente americana US 6033686 publicada el 07 de Marzo de 2000 y titulada "CONTROLLED RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE" y La patente americana US 6096341 publicada el 01 de agosto de 2000 y titulada "DELAYED RELEASE TABLET OF BUPROPIN HYDROCHLORIDE" revelan:

¹ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Página 145.

² Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 383 y 390 a 395.

³ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Página 398.

Once the granulation is completed, granules are passed through a sieve (1 mm mesh) and pressed into tablets (7 mm diameter and 7 mm curvature) with average hardness being between 50 and 120N. These tablet cores are then coated with the following formulation.

Ingredients	Amount (mg)
Tablet cores	175.50
Ethocel PR100 (ethylcellulose)	5.00
Kollidon 90F (povidone USP)	5.00
PEG 1450	1.50
Denatured alcohol	210.00
Total (dry weight)	187.00

(...)

1. A controlled release tablet comprising:

- (i) a core comprising bupropion hydrochloride and conventional excipients, free of stabilizer; and
- (ii) a coating consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, where the proportion of water-insoluble, water-permeable film-forming polymer varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of plasticizer varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of water-soluble polymer varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

(...)

5. The tablet of claim 1, where the water-insoluble, water-permeable film-forming polymer is ethylcellulose, the water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone and the plasticizer is polyethyleneglycol.

(...)

12. The tablet of claim 6, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

13. The tablet of claim 7, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

14. The tablet of claim 8, where the binder is polyvinylpyrrolidone.

(...)

454
459
512

✓
- Polym insol, perm
- Plasticizer
- Polym sol

- EC
- PVP
- PEG

460
25 7
460
513

12. The tablet of claim 6, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

13. The tablet of claim 7, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

14. The tablet of claim 8, where the binder is polyvinylpyrrolidone.

(...)

18. The tablet of claim 1, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

Como se puede apreciar con toda claridad, en esta anterioridad coinciden absolutamente todos los detalles técnicos de la formulación farmacéutica descrita en la solicitud colombiana en trámite, específicamente en lo referido a el contenido de clorhidrato de bupropión, los excipientes del núcleo donde se involucra dicho fármaco y la presencia de etilcelulosa PR100, PEG 1450 y PVP como componentes del recubrimiento que otorga las propiedades de liberación controlada en ambas formulaciones. De esta manera queda expuesta la total falta de novedad de las reivindicaciones 1 a 48, 72, 89, 91 a 115, 129 a 147 y 151 a 154 de la solicitud colombiana en trámite.

En el mismo sentido, pero esta vez refiriéndonos a la barrera de humedad que reivindica la solicitud en cuestión y que se aplica sobre el comprimido recubierto con la capa que proporciona la liberación controlada, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que el recubrimiento de comprimidos, paso adicional en el proceso de fabricación, al aumentar el costo del producto, debe ser una decisión justificada por la consecución de uno o mas de los siguientes objetivos⁴:

- ❖ Enmascarar el color, sabor u olor desagradables.
- ❖ Facilitar la administración al presentar una superficie más suave y deslizante.
- ❖ Evitar incompatibilidades, incorporando por separado (cubierta y núcleo) principios activos no compatibles entre si.
- ❖ Conseguir una liberación controlada del fármaco mediante cubiertas gastroresistentes o que permitan regular la velocidad de cesión del fármaco.

⁴ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Página 146.

- 16/8
461
514
- ❖ Proporcionar una protección física y/o química para los componentes de la formulación frente a agentes externos tales como humedad y oxígeno, entre otros.

Como es evidente, la formulación reivindicada por la solicitud en cuestión, busca solventar la inestabilidad del bupropion frente a la humedad del ambiente, a través de la adición de una barrera física aislante, representada por el recubrimiento final a través de dicha barrera de humedad. Siendo mas específicos aun, el estado de la técnica también nos enseña con *anterioridad* que dentro de los tipos de recubrimiento se pueden incluir el recubrimiento con azúcar o grageado, recubrimiento por compresión y recubrimiento pelicular, siendo en la actualidad este último el tipo de recubrimiento mas utilizado, dado que la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se han desarrollado para éste tipo de cobertura, que además, resulta ser el mas simple y menos costoso⁵. Esta claro entonces que dicha barrera de humedad a la que se hace mención en todo el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, no es más que una cobertura que tiene las mismas características de este tipo de recubrimiento polimérico. Sin ir mas lejos, y haciendo aun mas evidente la cuestión, se reconoce en el estado de la técnica que una formulación clásica para este tipo de recubrimiento incluye un agente filminógeno polimérico, solventes, plastificante y otros aditivos opcionales como colorantes, y que dentro de estos agentes filminógenos poliméricos los mas utilizados son derivados de celulosa y los polimetacrilatos o copolímeros de ácido metacrílico (Eudagrit)⁶, que son precisamente los compuestos que se utilizan para la elaboración de dicha barrera de humedad en la solicitud en trámite.

Por si no fuesen suficientes los argumentos expuestos anteriormente, existen documentos en donde se evidencian formulaciones sólidas farmacéuticas en donde se les adiciona una segunda capa de recubrimiento⁷ o formulaciones farmacéuticas sólidas que utilizan un recubrimiento directamente como una barrera física contra la humedad⁸. Si bien es cierto que los componentes de dichos recubrimientos en estas anterioridades no son los mismos que los descritos por la solicitud colombiana en trámite, esto permite reconocer la versatilidad de esta estrategia tecnológica (recubrimiento) para solventar el mismo problema técnico

⁵ Ibid. 4.

⁶ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 149 a 152.

⁷ Publicación internacional WO 98/030208 publicada el 16 de Julio de 1998.

⁸ Publicación internacional WO 96/001874 publicada el 25 de enero de 1996.

7 9 462
462
515

(aislar de la humedad algún componente inestable de la formulación, en especial el fármaco).

Con lo anterior queda desvirtuada de manera irrefutable el nivel inventivo de lo contenido en las reivindicaciones 1 a 5, 54 a 85, 121 a 147, 153 y 154.

En otro aspecto, y haciendo referencia a reivindicaciones tales como 4, 5, 49 a 53, 70 a 74, 85, 116 a 120, 146 a 150 en la solicitud en cuestión, hacer mención del porcentaje de peso que aumenta la composición farmacéutica cuando se aplica alguno de los correspondientes recubrimientos que la componen o el porcentaje de clorhidrato de bupropion después de la exposición a cierta humedad relativa por cierto tiempo, no puede significar aporte alguno en el sentido de la novedad o el nivel inventivo de la invención, puesto que son simples reportes de las características del proceso de obtención de dichas formulaciones o de la formulación finalmente obtenida, y dichos reportes hacen parte de los controles en proceso o de calidad finales que se deben realizar en todo procedimiento de obtención de formulaciones sólidas de este tipo.

En el mismo sentido, carecen de fundamento para sustentar una invención las reivindicaciones 1, 2, 13 a 16, 72, 85 a 88, 129 a 139, 153 y 154 en donde se hace mención del perfil de liberación de la formulación, así como otros parámetros farmacocinéticos, de la misma manera que aquellas que mencionan la dosis del fármaco y la manera de administrar dicha formulación farmacéutica, dado que estas características no pertenecen a la categoría de "Productos o Procedimientos" que establece el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, sino que pertenecen a características propias de las actividades terapéuticas referidas a la profesión médica y no a las actividades industriales.

Finalmente, y teniendo en cuenta el énfasis que hace el solicitante al reivindicar el perfil de liberación de la formulación farmacéutica, el cual permite la administración de una sola formulación al día en un paciente que la necesite, es de suma importancia resaltar que en las reivindicaciones 136, 137, 139 y 140, el solicitante expresa que *"cuando dicha tableta de liberación modificada se administra como una dosis de 2 x 150 mg una vez al día o una dosis de 300 mg una vez al día a un paciente en el estado de ayuno que necesita dicha administración es bioequivalente al Zyban® / Wellbutrin® SR."* con lo cual admite

8 10
463
483
510

de manera directa que todas las características de la formulación que reivindica resuelven de manera idéntica un problema técnico planteado y resuelto con anterioridad (la liberación controlada de clorhidrato de bupropion) por formulaciones farmacéuticas que se encuentran hace tiempo en el mercado. En otras palabras, la formulación que se describe en esta solicitud en trámite admite que no aporta ninguna novedad ni tiene nivel inventivo alguno cuando se declara bioequivalente a formulaciones farmacéuticas comerciales e incluidas obviamente en el estado de la técnica.

En conclusión, y teniendo en cuenta lo mencionado en los cursos sobre patentes dictados por la Dra. ZAMUDIO, Teodora, profesora de la Universidad de Buenos Aires⁹:

"Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos."

podemos afirmar que la solicitud colombiana en trámite es una simple agregación de elementos, todos ellos conocidos en el estado de la técnica, elementos dentro de los que se incluyen tanto la tecnología para obtener formulación farmacéutica tipo tableta recubierta de liberación controlada, como los excipientes que hacen parte de la misma y que asignan dichas características de liberación, así como la adición de un recubrimiento como barrera de humedad; agregación de elementos que resulta en una formulación farmacéutica convencional y reconocida por cualquier persona medianamente versada en la materia, y que se puede llegar a ella aplicando los ensayos básicos de las etapas de preformulación y formulación correspondientes a este tipo de formulaciones, y que son indispensables para asegurar la seguridad, estabilidad, eficiencia y eficacia de cualquier medicamento.

⁹ PROCESO 88-IP-2005 Interpretación prejudicial de los artículos 1 y 4 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena con fundamento en la consulta formulada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Expediente Interno N° 2001-00039 (6787). Actor: ELI LILLY AND COMPANY. Patente: "FORMULACIONES FARMACEUTICAS ADMINISTRABLES DE FORMA ORAL", aparte de lo Publicado en la página www.dpi.bioetica.org/patfendo.htm.

Además, la solicitud en cuestión reivindica elementos que no hacen parte de las actividades industriales y admite de manera directa no hacer aporte alguno a la resolución un problema técnico ya resuelto por otras formulaciones farmacéuticas del mismo tipo. Por lo tanto, dicha solicitud carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención.

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. PRUEBAS

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

- ❖ Vila Jato J.L. Paginas 145, 146, 149 a 152, 383, 390 a 395 y 398.
- ❖ Portada y capítulos reivindicatorios de la Publicación internacional WO 98/030208 publicada el 16 de Julio de 1998 y la Publicación internacional WO 96/001874 publicada el 25 de enero de 1996.
- ❖ Copia del PROCESO 88-IP-2005 Interpretación prejudicial de los artículos 1 y 4 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena con fundamento en la consulta formulada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Expediente Interno N° 2001-00039 (6787). Actor: ELI LILLY AND COMPANY. Patente: "FORMULACIONES FARMACEUTICAS ADMINISTRABLES DE FORMA ORAL".
- ❖ La patente americana US 6033686 publicada el 07 de Marzo de 2000 y titulada "CONTROLLED RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE" y La patente americana US 6096341 publicada el 01 de agosto de 2000 y titulada

(465) 10 12
465
518

"DELAYED RELEASE TABLET OF BUPROPIN HYDROCHLORIDE" capítulos reivindicatorios.

VI. ANEXOS

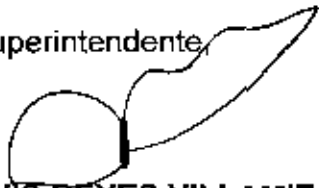
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. *Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.*
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. El mencionado en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

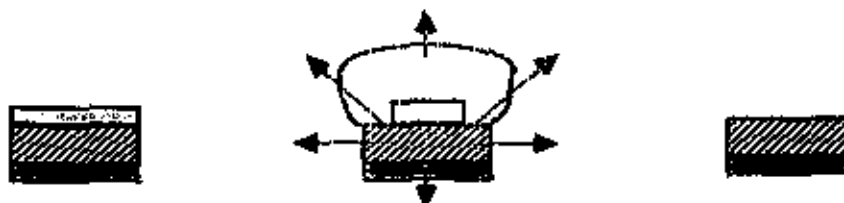
T.P.A. 44.655 del C.S.J.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 9/20	A1	(11) International Publication Number: WO 98/30208 (43) International Publication Date: 16 July 1998 (15.07.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/23358 (22) International Filing Date: 18 December 1997 (18.12.97) (30) Priority Data: 08/781,761 10 January 1997 (10.01.97) US (71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US]; CHAD 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-3500 (US). (72) Inventors: QIU, Yihong; 6118 Honeysuckle Lane, Gurnee, IL 60031 (US); TRIVEDI, Jay, S.; 7817 Babb Avenue, Skokie, IL 60077 (US); GRAHAM, Sharon, L.; 226 Ashbury Lane East, Roselle, IL 60172 (US); FLOOD, Kolette, M.; 642 Darlington Lane, Crystal Lake, IL 60014 (US); KRILL, Steven, L.; 5133 Pembroke Court, Gurnee, IL 60031 (US). (74) Agents: ANAND, Mona et al.; Abbott Laboratories, CHAD 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-3500 (US).	(51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	

(54) Title: **TABLET FOR THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS**

(57) Abstract

The present invention provides a tablet for the controlled release of an active agent comprising (a) a core layer comprising an active agent embedded in a non-swelling, non-erodible hydrophobic matrix; (b) a first barrier layer applied to and coating a single face of the core layer; and (c) an optional second barrier layer applied to and coating the opposite face of the core layer and oppositely disposed to the first barrier layer; wherein the core comprises up to about 80 % active agent and from about 5 % to about 80 % by weight of nonswellable waxes or polymeric material insoluble in aqueous medium, and the first and second barrier layers independently comprise (1) polymeric material exhibiting a high degree of swelling and gelling in aqueous medium, or (2) nonswellable wax or polymeric material insoluble in aqueous medium.

H
40
467
520WHAT IS CLAIMED IS:

1. A tablet for the controlled release of an active agent comprising
 - (a) a core layer comprising an active agent embedded in a non-swelling, non-erodible hydrophobic matrix;
 - (b) a first barrier layer applied to and coating a single face of the core layer; and
 - (c) an optional second barrier layer applied to and coating the opposite face of the core layer;wherein the core comprises up to about 80% active agent and from about 5% to about 80% by weight of nonswellable waxes or polymeric material insoluble in aqueous medium, and the first and second barrier layers independently comprise
 - (1) polymeric material exhibiting a high degree of swelling and gelling in aqueous medium or
 - (2) nonswellable wax or polymeric material insoluble in aqueous medium.
2. A tablet according to claim 1 comprising
 - (a) a core layer comprising an active agent embedded in a non-swelling, non-erodible hydrophobic matrix, and
 - (b) a barrier layer applied to and a single face of the core layer wherein the barrier layer comprises polymeric material exhibiting a high degree of swelling and gelling in aqueous medium.
3. A tablet according to claim 2 wherein the barrier layer is applied to the core layer by compression.
4. A tablet according to claim 3 wherein the core layer comprises from about 20% to about 50% active agent, from about 25% to about 50% by weight of nonswellable wax, and from about 25% to about 50% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the core layer.
5. A tablet according to claim 4 wherein the nonswellable wax is carnauba wax.
6. A tablet according to claim 5 wherein the barrier layer comprises from about 5% to about 80% by weight of a polymeric material exhibiting a high degree of swelling in aqueous medium, and from about 90% to about 10% by weight of a polymeric material exhibiting a high degree of gelling in aqueous medium and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the barrier layer.

48
468
521

7. A tablet according to claim 5 wherein the polymeric material having a high degree of swelling in aqueous medium is selected from the group consisting of cross-linked sodium carboxymethylcellulose, cross-linked hydroxypropylcellulose, high-molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylamide, potassium
5 methacrylatedivinylbenzene copolymer, polymethylmethacrylate, poly(ethyleneoxide), cross-linked polyvinylpyrrolidone, high-molecular weight polyvinylalcohols, high-molecular weight crosslinked acrylic acid homopolymers and copolymers xanthum gum and alginate; and
10 the polymeric material having a high degree of swelling is selected from the group consisting of polyethylenedioxide, methylcellulose, carboxymethylcellulose, low molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, low molecular weight polyvinyl alcohols, polyoxyethyleneglycols and non-crosslinked polyvinylpyrrolidone.
8. A tablet according to claim 5 wherein the barrier layer comprises from about 40% to about 80% by weight of a single polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium, and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentages are based on the total weight of the barrier layer.
5
9. A tablet according to claim 6 wherein the polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium is selected from medium-viscosity polyvinylalcohols and medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.
10. A tablet according to claim 9 wherein the polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium is medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.
11. A tablet according to claim 5 wherein the barrier layer comprises from about 30% to about 90% by weight of nonswellable waxes or polymeric material insoluble in aqueous medium and from about 70% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients, wherein include polymeric material is selected from the group consisting of acrylates,
5 cellulose, ethylcellulose, cellulose acetate-propionate, polyethylenes, methacrylates, acrylic acid copolymers and high molecular weight polyvinylalcohols, and the waxes include at least one member selected from the fatty acids or glycerides
12. A tablet according to claim 11 wherein the barrier layer comprises from about 30% to about 90% by weight of nonswellable wax selected from the fatty acids or glycerides.

16
449
469
522

13. A tablet according to claim 12 wherein the wax is carnauba wax.
14. A tablet according to claim 1 comprising
- (a) a core layer comprising an active agent embedded in a non-swelling, non-erodible hydrophobic matrix;
 - (b) a first barrier layer applied to and coating a single face of the core layer; and
 - (c) a second barrier layer applied to and coating the opposite face of the core layer;
- wherein the core comprises up to about 80% active agent and from about 5% to about 80% by weight of nonswellable waxes or polymeric material insoluble in aqueous medium, and the first and second barrier layers independently comprise
- (1) polymeric material exhibiting a high degree of swelling and gelling in aqueous medium or
 - (2) nonswellable wax or polymeric material insoluble in aqueous medium.
15. A tablet according to claim 14 wherein the barrier layers are applied by compression.
16. A tablet according to claim 15 wherein the core layer comprises from about 20% to about 50% active agent, from about 25% to about 50% by weight of nonswellable wax, and from about 25% to about 50% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the core layer.
17. A tablet according to claim 4 wherein the nonswellable wax is carnauba wax.
18. A tablet according to claim 17 wherein the first and second barrier layers independently comprise from about 5% to about 80% by weight of a polymeric material exhibiting a high degree of swelling in aqueous medium, and from about 90% to about 10% by weight of a polymeric material exhibiting a high degree of gelling in aqueous medium and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the barrier layer.

H
420
470
523

19. A tablet according to claim 18 wherein the polymeric material having a high degree of swelling in aqueous medium is selected from the group consisting of cross-linked sodium carboxymethylcellulose, cross-linked hydroxypropylcellulose, high-molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylamide, potassium
5 methacrylatedivinylbenzene copolymer, polymethylmethacrylate, poly(ethyleneoxide), cross-linked polyvinylpyrrolidone, high-molecular weight polyvinylalcohols, high-molecular weight crosslinked acrylic acid homopolymers and copolymers xanthum gum and alginate; and
the polymeric material having a high degree of swelling is selected from the group
10 consisting of polyethylenedioxiide, methylcellulose, carboxymethylcellulose, low molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, low molecular weight polyvinyl alcohols, polyoxyethyleneglycols and non-crosslinked polyvinylpyrrolidone.
20. A tablet according to claim 18 wherein the barrier layers independently comprises from about 40% to about 80% by weight of a single polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium, and from about 20% to about 60% by weight of
5 pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentages are based on the total weight of the barrier layer.
21. A tablet according to claim 20 wherein the polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium is selected from medium-viscosity polyvinylalcohols and medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.
22. A tablet according to claim 21 wherein the polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium is medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.
23. A tablet according to claim 17 wherein the barrier layers independently comprise from about 10% to about 90% by weight of nonswellable waxes or polymeric material insoluble
5 in aqueous medium and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients, wherein the polymeric material is selected from the group consisting of acrylates, cellulose, ethylcellulose, cellulose acetate-propionate, polyethylenes, methacrylates, acrylic acid copolymers and high molecular weight polyvinylalcohols, and the waxes include at least one member selected from the fatty acids or glycerides.

48
421
YAT
52

24. A tablet according to claim 25 wherein the barrier layers comprise from about 10% to about 90% by weight of nonswellable wax selected from the fatty acids or glycerides and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
24. A tablet according to claim 23 wherein the barrier layers comprise from about 10% to about 90% by weight of caranuba wax and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
26. A tablet according to claim 17 wherein the first barrier layer comprises from about 5% to about 80% by weight of a polymeric material exhibiting a high degree of swelling in aqueous medium, and from about 90% to about 10% by weight of a polymeric material exhibiting a high degree of gelling in aqueous medium and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the barrier layer; and the second barrier comprises from about 10% to about 90% by weight of nonswellable waxes or polymeric material insoluble in aqueous medium and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
27. A tablet according to claim 26 wherein the polymeric material exhibiting a high degree of swelling in aqueous medium is selected from the group consisting of cross-linked sodium carboxymethylcellulose, cross-linked hydroxypropylcellulose, high-molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylamide, potassium methacrylatedivinylbenzene copolymer, polymethylmethacrylate, poly(ethyleneoxide), cross-linked polyvinylpyrrolidone, high-molecular weight polyvinylalcohols, high-molecular weight crosslinked acrylic acid homopolymers and copolymers xanthum gum and alginate; and the polymeric material having a high degree of swelling is selected from the group consisting of polyethylenedioxide, methylcellulose, carboxymethylcellulose, low molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, low molecular weight polyvinyl alcohols, polyoxyethyleneglycols and non-crosslinked polyvinylpyrrolidone.
28. A tablet according to claim 27 wherein the first barrier layer independently comprises from about 40% to about 80% by weight of a single polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium, and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentages are based on the total weight of the barrier layer.

47
48
50

29. A tablet according to claim 28 wherein the polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium is selected from medium-viscosity polyvinylalcohols and medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.
30. A tablet according to claim 29 wherein the polymer which exhibits both swelling and gelling in aqueous medium is medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.
31. A tablet according to claim 26 wherein the polymeric material insoluble in aqueous medium is selected from the group consisting of acrylates, cellulose, ethylcellulose, cellulose acetate-propionate, polyethylenes, methacrylates, acrylic acid copolymers and high molecular weight polyvinylalcohols, and the nonswellable waxes include at least one member selected from the fatty acids or glycerides.
- 5
32. A tablet according to claim 31 wherein the barrier layers comprise from about 10% to about 90% by weight of nonswellable wax selected from the fatty acids or glycerides and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
23. A tablet according to claim 32 wherein the barrier layers comprise from about 10% to about 90% by weight of caranuba wax and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
34. A tablet according to claim 15 wherein the core layer comprises from about 20% to about 50% active agent, from about 25% to about 50% by weight of carnauba wax, and from about 25% to about 50% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the core layer, and the first and second barrier layers independently comprise from about 40% to about 80% by weight of medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the barrier layer.
- 5
35. A tablet according to claim 34 wherein the active agent is selected from the group consisting of bronchodilators, cough and cold agents, cognition enhancers.
36. A tablet according to claim 34 wherein the active agent is 2-methyl-3-(2-(S)-pymoldinylmethoxy)pyridine.

40
423
423
526

37. A tablet according to claim 15 wherein the core layer comprises from about 20% to about 50% active agent, from about 25% to about 50% by weight of carnauba wax, and from about 25% to about 50% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the core layer, and the first and second barrier layers independently comprise from about 10% to about 90% by weight of carnauba wax and from about 90% to about 10% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
38. A tablet according to claim 37 wherein the active agent is selected from the group consisting of bronchodilators, cough and cold agents, cognition enhancers.
39. A tablet according to claim 38 wherein the active agent is 2-methyl-3-(2-(S)-pyrrolidinylmethoxy)pyridine.
40. A tablet according to claim 15 wherein the core layer comprises from about 20% to about 50% active agent, from about 25% to about 50% by weight of carnauba wax, and from about 25% to about 50% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the core layer;
the first barrier layer comprises from about 40% to about 80% by weight of medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose and from about 20% to about 60% by weight of pharmaceutically acceptable excipients wherein the weight percentage is based on the total weight of the barrier layer; and
the second barrier layer independently comprises from about 30% to about 90% by weight of carnauba wax and from about 70% to about 30% by weight of pharmaceutically acceptable excipients.
41. A tablet according to claim 37 wherein the active agent is selected from the group consisting of bronchodilators, cough and cold agents and cognition enhancers.
42. A tablet according to claim 38 wherein the active agent is 2-methyl-3-(2-(S)-pyrrolidinylmethoxy)pyridine.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C08L 89/00, 5/04, 1/26, C08K 5/15, 3/34, A61K 9/28, 9/30, 9/42, 9/34, 9/36		A1	(11) International Publication Number: WO 96/01874
			(43) International Publication Date: 25 January 1996 (25.01.96)
(21) International Application Number: PCT/US95/08690		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ, UG).	
(22) International Filing Date: 12 July 1995 (12.07.95)			
(30) Priority Data: 9414045.6 12 July 1994 (12.07.94) GB 08/466,939 6 June 1995 (06.06.95) US			
(60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/466,939 (CON) Filed on 6 June 1995 (06.06.95)		Published With international search report.	
(71) Applicant (for all designated States except US): BERWIND PHARMACEUTICAL SERVICES, INC. [US/US]; Meyer Boulevard, West Point, PA 19486 (US).			
(72) Inventor; and (73) Inventor/Applicant (for US only): JORDAN, Martin, Philip [GB/GB]; 52 Poverest Road, Orpington, Kent BR5 2DQ (GB).			
(74) Agents: EARLEY, John, F. A. et al.; 86 The Commons At Valley Forge East, 1288 Valley Forge Road, P.O. Box 750, Valley Forge, PA 19482-0750 (US).			
(54) Title: MOISTURE BARRIER FILM COATING COMPOSITION, METHOD, AND COATED FORM			
(57) Abstract A dry moisture barrier film coating composition for forming a moisture barrier film coating for pharmaceutical tablets and the like comprises polyvinyl alcohol, soya lecithin, and optionally a flow aid, a colorant, and/or a suspending agent. A liquid coating solution or dispersion for forming a moisture barrier film coating for pharmaceutical tablets and the like comprises polyvinyl alcohol, soya lecithin, water, and optionally a flow aid, a colorant, and/or a suspending agent. A method of coating pharmaceutical tablets and the like with a moisture barrier film coating comprises forming a liquid coating solution or dispersion for forming a moisture barrier film coating for pharmaceutical tablets and the like comprising polyvinyl alcohol, soya lecithin, water, and optionally a flow aid, a colorant, and/or a suspending agent, applying the coating solution or dispersion onto the tablets to form a film coating on the tablets, and drying the film coating on the tablets.			

21
47
47
52

Claims:

1. A dry moisture barrier film coating composition for forming a moisture barrier film coating for pharmaceutical tablets and the like comprising

polyvinyl alcohol, and
soya lecithin.

2. The coating composition of claim 1, further including

a flow aid.

3. The coating composition of claim 1, further including

a colorant.

4. The coating composition of claim 1, further including

a viscosity modifier for stabilizing the coating dispersion.

5. The coating composition of claim 1, the polyvinyl alcohol being in a range of about 20.0% to about 99.8% by weight of the composition, and

23
4276
4276
529

the soya lecithin being in a range of about
0.2% to about 10.0% by weight of the composition.

6. The coating composition of claim 1,
the polyvinyl alcohol being in a range of about
5 30.0% to about 99.0% by weight of the composition,
and

the soya lecithin being in a range of about
1.0% to about 6.0% by weight of the composition.

7. The composition of claim 2,
10 the flow aid being in a range of greater than
0.0% to about 40.0% by weight of the composition.

8. The composition of claim 2,
the flow aid being in a range of about
14.0% to about 25.0% by weight of the composition.

9. The coating composition of claim 2,
15 the flow aid being talc, fumed silica, lactose,
or starch.

10. The coating composition of claim 3,
the colorant being in a range of greater than
20 0.0% to about 60.0% by weight of the composition.

24
47A
47A
530

11. The coating composition of claim 3,
the colorant being in a range of about 25.0% to
about 40.0% by weight of the composition.

5 12. The coating composition of claim 3,
the colorant any food approved colors,
opacifiers or dyes.

13. The coating composition of claim 4,
the viscosity modifier being in a range of
greater than 0.0% to about 2.0% by weight of the
10 composition.

14. The coating composition of claim 4,
the viscosity modifier being in a range of
about 0.15% to about 1.0% by weight of the
composition.

15 15. The coating composition of claim 4,
the viscosity modifier being a xanthan gum.

16. The coating composition of claim 4,
the viscosity modifier being hydroxypropyl-
methylcellulose, alginates, hydroxypropyl cellulose,
20 natural gums, carboxymethylcellulose, or
combinations thereof.

25
478
478
531

17. The coating composition of claim 1,
the polyvinyl alcohol being in a range of about
30.0% to about 99.0% by weight of the composition,
the soya lecithin being in a range of about
5 1.0% to about 6.0% by weight of the composition, and
further including
a flow aid,
the flow aid being in a range of about 14% to
about 25% by weight of the composition,
10 the flow aid being talc, fumed silica, lactose,
or starch,
a colorant,
the colorant being in a range of about 25.0% to
about 40.0% by weight of the composition,
15 the colorant being any food approved colors,
opacifiers, or dyes,
a viscosity modifier for stabilizing the
coating dispersion,
the viscosity modifier being in a range of
20 about 0.15% to about 1.0% by weight of the
composition,
the viscosity modifier being xanthan gum,
hydroxypropyl-methylcellulose, alginates,
hydroxypropyl cellulose, natural gums,
25 carboxymethylcellulose, or combinations thereof.

26
47
47
532

18. A method of coating substrates such as pharmaceutical tablets and the like with a moisture barrier film coating, comprising

5 mixing the coating composition according to any of the claims 1-17 into water to form an aqueous coating solution/dispersion,

applying the coating solution/suspension onto the substrates to form a film coating on the substrates, and

10 drying the film coating on said substrates.

19. A liquid moisture barrier coating composition for coating substrates such as pharmaceutical tablets and the like, comprising
15 the coating composition of any of the claims 1-17, and water.

20. A liquid moisture barrier film coating composition for forming a moisture barrier film coating for pharmaceutical tablets and the like comprising

20 polyvinyl alcohol,
soya lecithin, and
water.

17
48
48
533

21. The liquid composition of claim 20,
further including
a flow aid.

5 22. The liquid composition of claim 20,
further including
a colorant.

23. The liquid composition of claim 20,
further including
a viscosity modifier for stabilizing the
10 coating dispersion.

24. The liquid composition of claim 20,
the polyvinyl alcohol being in a range of about
5.0% to about 40.0% by weight of the composition,
and

15 the soya lecithin being in a range of about
0.04% to about 4.0% by weight of the composition.

25. The liquid composition of claim 20,
the polyvinyl alcohol being in a range of about
7.0% to about 12.0% by weight of the composition,
and

20 the soya lecithin being in a range of about
0.1% to about 0.5% by weight of the composition.

401
78
534

26. The liquid composition of claim 21,
the flow aid being in a range of greater than
0.0% to about 16.0% by weight of the composition.

5

27. The liquid composition of claim 21,
the flow aid being in a range of about
3.0% to about 5.0% by weight of the composition.

28. The liquid composition of claim 21,
the flow aid being talc, fumed silica, lactose,
or starch.

10

29. The liquid composition of claim 22,
the colorant being in a range of greater than
0.0% to about 24.0% by weight of the composition.

15

30. The liquid composition of claim 22,
the colorant being in a range of about 4.8% to
about 8.0% by weight of the composition.

31. The liquid composition of claim 22,
the colorant any food approved colors,
opacifiers or dyes.

482 29 402 53

32. The liquid composition of claim 23,
the viscosity modifier being in a range of
greater than 0.0% to about 0.8% by weight of the
composition.

5 33. The liquid composition of claim 23,
the viscosity modifier being in a range of
about 0.07% to about 0.12% by weight of the
composition.

10 34. The liquid composition of claim 23,
the viscosity modifier being xanthan gum,
hydroxypropyl-methylcellulose, alginates,
hydroxypropyl cellulose, natural gums,
carboxymethylcellulose, or combinations thereof.

15 35. The liquid composition of claim 20,
the water being in a range of about 60.0% to
about 95.0% by weight of the composition.

36. The liquid composition of claim 20,
the water being in a range of about 75.0% to
about 85.0% by weight of the composition.

20 37. A pharmaceutical tablet or the like coated
with a moisture barrier film coating made using the
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

PROCESO 88-IP-2005

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

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

VISTOS:

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

I. ANTECEDENTES.

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

A. Las partes:

Demandante: ELI LILLY AND COMPANY.

Demandada: NACION COLOMBIANA - SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

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

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

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

C. La demanda.

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

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

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

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

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

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

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

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

D. La contestación a la demanda.

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

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

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

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

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

II. COMPETENCIA DEL TRIBUNAL:

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

III. NORMAS DEL ORDENAMIENTO JURIDICO COMUNITARIO A SER INTERPRETADAS:

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

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

DESICION 344

Artículo 1

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

(...)

Artículo 4

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

IV. Consideraciones.

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

A. DE LOS REQUISITOS DE LA PATENTABILIDAD:

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

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

487-34
487
540

aplicación industrial.

1. De la novedad de la invención:

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

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

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

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

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

Sobre el requisito de la novedad ha señalado la doctrina:

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

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

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

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

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

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

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

d) "Carácter público de la novedad." "...la invención patentada pasará a ser conocida a partir de su publicación implícita en su patentamiento, y posteriormente entrará en el dominio público al expirar la patente.^[41]" (Proceso 07-IP-2004. Interpretación prejudicial del 17 de marzo de 2004).

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

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

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

- a) Concretar cual es la regla técnica aplicable a la solicitud de la patente, para lo cual el examinador técnico deberá valerse de las reivindicaciones, que en últimas determinarán este aspecto.
- b) Precisar la fecha con base en la cual deba efectuarse la comparación entre la invención y el Estado de la Técnica, la cual puede consistir en la fecha de la solicitud o la de la prioridad reconocida.
- c) Determinar cuál es el contenido del Estado de la Técnica (anterioridades) en la fecha de prioridad.
- d) Finalmente deberá compararse la invención con la regla técnica.^[51]

2. Del nivel inventivo:

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

438 36
542

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

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

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

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

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

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

3. De la susceptibilidad de aplicación industrial:

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

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

493/40
197

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

[5] **TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.** Sentencia de 20 de mayo de 1998. **Proceso 12-IP-1998.** Patente: "COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULOSA". Publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena No 428 de 16 de abril de 1999. 5ab

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

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

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

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



US0006033686A

United States Patent [19]
Seth

[11] **Patent Number:** **6,033,686**
 [45] **Date of Patent:** ***Mar. 7, 2000**

D2
 4944
 494
 547

[54] **CONTROLLED RELEASE TABLET OF
 BUPROPION HYDROCHLORIDE**

[75] **Inventor:** **Pawan Seth, Irvine, Calif.**

[73] **Assignee:** **Pharma Pass LLC, Irvine, Calif.**

[*] **Notice:** This patent is subject to a terminal disclaimer.

[21] **Appl. No.:** **09/184,096**

[22] **Filed:** **Oct. 30, 1998**

[51] **Int. Cl.⁷** **A61K 9/32; A61K 9/22;
 A61K 9/36**

[52] **U.S. Cl.** **424/482; 434/468; 424/482**

[58] **Field of Search** **424/482; 434;
 424/480**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,716,041	12/1987	Kjornes et al.	424/468
4,769,027	9/1988	Baker et al.	424/493
5,427,798	6/1995	Ludwig et al.	424/464
5,681,584	10/1997	Savastano et al.	424/473

Primary Examiner—**Thurman K. Page**

Assistant Examiner—**Alycia Bergman**

Attorney, Agent, or Firm—**Alston & Bird LLP**

[57] **ABSTRACT**

The invention provides a controlled release tablet, free of stabilizer and free of pore-forming agent comprising: (i) a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, a binder and a lubricant; and (ii) a coating consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer.

35 Claims, No Drawings

and mineral oil is sprayed onto the active ingredient, with the following parameters:

Air flow (m ³ /h)	100-120 m ³ /h
Liquid flow (g/min)	6-7 g/min
Inlet temperature	65° C.
Spraying pressure	2.2 bar

Once the granulation is completed, granules are passed through a sieve (3 mm mesh) and pressed into tablets (7 mm diameter and 7 mm curvature) with average hardness being between 50 and 120N. These tablet cores are then coated with the following formulation.

Ingredients	Amount (mg)
Tablet cores	175.50
Ethocel PR100 (ethylcellulose)	5.00
Kollidon 90F (povidone USP)	5.00
PEG 1450	1.50
Denatured alcohol	200.00
Total (dry weight)	187.00

The coating process is as in example 1. The dissolution profile is similar to the one disclosed in example 1.

Example 11

Example 10 is reproduced, except that the following coating formulation is used.

Ingredients	Amount (mg)
Tablet cores	175.50
Ethocel PR100 (ethylcellulose)	8.00
Kollidon 90F (povidone USP)	3.50
PEG 1450	2.00
Denatured alcohol	200.00
Total (dry weight)	189.50

The dissolution profile is similar to the one disclosed in example 7.

The invention is not limited to the specific embodiments described above but can be varied within broad limits by the skilled man.

What is claimed is:

1. A controlled release tablet comprising:

(i) a core comprising bupropion hydrochloride and conventional excipients, free of stabilizer; and

(ii) a coating consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, where the proportion of water-insoluble, water-permeable film-forming polymer varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of plasticizer varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of water-soluble polymer varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 30 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 2 hours, from 55 to 80% of the bupropion hydrochloride is released, after 3 hours, from 75 to 95% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 80 to 100% of the bupropion hydrochloride is released.

2. The tablet of claim 1, where the water-insoluble, water-permeable film-forming polymer is ethylcellulose.

3. The tablet of claim 1, where the water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone.

4. The tablet of claim 1, where the plasticizer is polyethyleneglycol.

5. The tablet of claim 1, where the water-insoluble, water-permeable film-forming polymer is ethylcellulose, the water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone and the plasticizer is polyethyleneglycol.

6. The tablet of claim 1, where the core comprises a lubricant.

7. The tablet of claim 5, where the core comprises a lubricant.

8. The tablet of claim 6, where the core further comprises a binder.

9. The tablet of claim 7, where the core further comprises a binder.

10. The tablet of claim 6, where the core further comprises a filler.

11. The tablet of claim 7, where the core further comprises a filler.

12. The tablet of claim 6, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

13. The tablet of claim 7, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

14. The tablet of claim 8, where the binder is polyvinylpyrrolidone.

15. The tablet of claim 9, where the binder is polyvinylpyrrolidone.

16. The tablet of claim 10, where the filler is microcrystalline cellulose.

17. The tablet of claim 11, where the filler is microcrystalline cellulose.

18. The tablet of claim 1, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

19. The tablet of claim 5, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

20. The tablet of claim 6, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

21. The tablet of claim 7, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

22. The tablet of claim 8, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

23. The tablet of claim 9, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

24. The tablet of claim 10, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

25. The tablet of claim 11, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

26. A controlled release tablet comprising:

(i) a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, polyvinylpyrrolidone and stearic acid; and

(ii) a coating consisting essentially of ethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol, where the proportion of ethylcellulose varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of polyethyleneglycol varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of polyvinylpyrrolidone varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 30 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 2 hours, from 55 to 80% of the bupropion hydro-

495
A2
495
548

11

chloride is released, after 3 hours, from 75 to 95% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 80 to 100% of the bupropion hydrochloride is released.

27. The tablet of claim 26, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

28. A controlled release tablet comprising:

(i) a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, microcrystalline cellulose and a lubricant selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof; and

(ii) a coating consisting essentially of ethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol, where the proportion of ethylcellulose varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of polyethyleneglycol varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of polyvinylpyrrolidone varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 30 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 2 hours, from 55 to 80% of the bupropion hydrochloride is released, after 3 hours, from 75 to 95% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 80 to 100% of the bupropion hydrochloride is released.

12

29. The tablet of claim 28, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

30. A bupropion hydrochloride controlled release tablet free of stabilizer and free of pore-forming agent, exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 30 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 2 hours, from 55 to 80% of the bupropion hydrochloride is released, after 3 hours, from 75 to 95% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 80 to 100% of the bupropion hydrochloride is released.

31. The tablet of claim 30, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

32. A tablet comprising the controlled release tablet of claim 1, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

33. A tablet comprising the controlled release tablet of claim 26, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

34. A tablet comprising the controlled release tablet of claim 28, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

35. A tablet comprising the controlled release tablet of claim 30, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

* * * * *

446
43
446
549



US006096341A

United States Patent [19]
Seth

[11] **Patent Number:** **6,096,341**
 [45] **Date of Patent:** ***Aug. 1, 2000**

[54] **DELAYED RELEASE TABLET OF
 BUPROPION HYDROCHLORIDE**

[75] **Inventor:** **Pawan Seth, Irvine, Calif.**

[73] **Assignee:** **Pharma Pass LLC, Irvine, Calif.**

[*] **Notice:** This patent is subject to a terminal disclaimer.

[21] **Appl. No.:** **09/184,091**

[22] **Filed:** **Oct. 30, 1998**

[51] **Int. Cl.⁷** **A61K 9/32; A61K 9/36;
 A61K 9/36**

[52] **U.S. Cl.** **424/482; 424/468; 424/480**

[58] **Field of Search** **424/482, 480,
 424/468**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,716,041	12/1987	Kjornaes et al.	424/468
4,769,022	9/1988	Baker et al.	424/493
5,427,798	6/1995	Ludwig et al.	424/464
5,681,584	10/1997	Savastano et al.	424/473

Primary Examiner—Thermon K. Page

Assistant Examiner—Alycia Berman

Attorney, Agent, or Firm—Alston & Bird LLP

[57] **ABSTRACT**

The invention provides a controlled release tablet, free of stabilizer and free of pore-forming agent comprising: (i) a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, a binder and a lubricant; and (ii) a coating consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer.

35 Claims, No Drawings

23
 24497
 492
 550

Air flow (m ³ /h)	100-120 m ³ /h
Liquid flow (g/min)	6-7 g/min
Inlet temperature	65° C.
Spraying pressure	2.2 Bar

Once the granulation is completed, granules are passed through a sieve (1 mm mesh) and pressed into tablets (7 mm diameter and 7 mm curvature) with average hardness being between 50 and 120N. These tablet cores are then coated with the following formulation.

Ingredients	Amount (mg)
Tablet cores	175.50
Ethocel PR100 (ethylcellulose)	5.50
Kollidon 90F (povidone USP)	5.00
PEC 1450	1.50
Denatured alcohol	210.00
Total (dry weight)	187.00

The coating process is as in example 1. The dissolution profile is similar to the one disclosed in example 1.

Example 11

Example 10 is reproduced, except that the following coating formulation is used.

Ingredients	Amount (mg)
Tablet cores	175.50
Ethocel PR100 (ethylcellulose)	5.00
Kollidon 90F (povidone USP)	5.00
PEG 1450	2.50
Denatured alcohol	300.00
Total (dry weight)	188.50

The dissolution profile is similar to the one disclosed in example 7.

The invention is not limited to the specific embodiments described above but can be varied within broad limits by the skilled man.

What is claimed is:

1. A delayed release tablet comprising:

(i) a core comprising bupropion hydrochloride and conventional excipients, free of stabilizer; and

(ii) a coating consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, where the proportion of water-insoluble, water-permeable film-forming polymer varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of plasticizer varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of water-soluble polymer varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 0 up to 30% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 10 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 6 hours, from 20 to 70% of the bupropion hydrochloride is released, after 8 hours, more than 40% of the bupropion hydrochloride is released.

2. The tablet of claim 1, where the water-insoluble, water-permeable film-forming polymer is ethylcellulose.

3. The tablet of claim 1, where the water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone.

4. The tablet of claim 1, where the plasticizer is polyethyleneglycol.

5. The tablet of claim 1, where the water-insoluble, water-permeable film-forming polymer is ethylcellulose, the water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone and the plasticizer is polyethyleneglycol.

6. The tablet of claim 1, where the core comprises a lubricant.

7. The tablet of claim 5, where the core comprises a lubricant.

8. The tablet of claim 6, where the core further comprises a binder.

9. The tablet of claim 7, where the core further comprises a binder.

10. The tablet of claim 6, where the core further comprises a filler.

11. The tablet of claim 7, where the core further comprises a filler.

12. The tablet of claim 6, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

13. The tablet of claim 7, where the lubricant is selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof.

14. The tablet of claim 8, where the binder is polyvinylpyrrolidone.

15. The tablet of claim 9, where the binder is polyvinylpyrrolidone.

16. The tablet of claim 10, where the filler is microcrystalline cellulose.

17. The tablet of claim 11, where the filler is microcrystalline cellulose.

18. The tablet of claim 1, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

19. The tablet of claim 5, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

20. The tablet of claim 6, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

21. The tablet of claim 7, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

22. The tablet of claim 8, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

23. The tablet of claim 9, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

24. The tablet of claim 10, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

25. The tablet of claim 11, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

26. A delayed release tablet comprising:

(i) a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, polyvinylpyrrolidone and stearic acid; and

(ii) a coating consisting essentially of ethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol, where the proportion of ethylcellulose varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of polyethyleneglycol varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of polyvinylpyrrolidone varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 0 up to 30% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 10 to 60% of the

448 #5
448
551

bupropion hydrochloride is released, after 6 hours, from 20 to 70% of the bupropion hydrochloride is released, after 8 hours, more than 40% of the bupropion hydrochloride is released.

27. The tablet of claim 26, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

28. A delayed release tablet comprising:

(i) a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, microcrystalline cellulose and a lubricant selected from the group consisting of stearic acid, glyceryl behenate and mixtures thereof; and

(ii) a coating consisting essentially of ethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol, where the proportion of ethylcellulose varies between 25 and 90% of the coating dry weight, the proportion of polyethyleneglycol varies between 5 and 30% of the coating dry weight, and the proportion of polyvinylpyrrolidone varies between 10 and 75% of the coating dry weight,

exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 0 up to 30% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 10 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 6 hours, from 20 to 70% of the bupropion hydrochloride is released, after 8 hours, more than 40% of the bupropion hydrochloride is released.

29. The tablet of claim 28, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

30. A bupropion hydrochloride delayed release tablet free of stabilizer and free of pore-forming agent, exhibiting a dissolution profile such that after 1 hour, from 0 up to 30% of the bupropion hydrochloride is released, after 4 hours, from 10 to 60% of the bupropion hydrochloride is released, after 6 hours, from 20 to 70% of the bupropion hydrochloride is released, after 8 hours, more than 40% of the bupropion hydrochloride is released.

31. The tablet of claim 30, comprising from 50 to 400 mg bupropion hydrochloride.

32. A tablet comprising the delayed release tablet of claim 1, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

33. A tablet comprising the delayed release tablet of claim 26, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

34. A tablet comprising the delayed release tablet of claim 28, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

35. A tablet comprising the delayed release tablet of claim 30, coated with a bupropion hydrochloride immediate release coating.

* * * * *

499 46
499
552

500 77
500
553

2.2.12. Comprimidos recubiertos

Aunque el recubrimiento de forma data de Egipto, una de las primeras referencias en la literatura islámica y se debe a Rhazes. Originalmente, el recubrimiento data de fines del siglo XVIII con los "ban" "grageas". En Francia, en el siglo XIX se comenzó a usar para enmascarar el sabor de algunos medicamentos y pastillas con metales (oro y plata); de ahí el nombre "píldora". Los recubrimientos azucarados se introdujeron en Francia a mediados del siglo XIX; en 1850 se perfeccionó la técnica. Sin embargo, los recubrimientos por vía oral (actualidad) y por compresión son técnicas modernas que se desarrollaron en la década de los años 50 del presente siglo.

El recubrimiento de comprimidos, **aumenta el costo del producto**; así, la **estar justificada por la consecución de**

- Enmascarar el color, sabor u olor
- Facilitar la administración al paciente
- Proporcionar una protección física frente a agentes externos
- Evitar incompatibilidades, incompatibles con principios activos no compatibles.
- Conseguir una liberación controlada, que sólo permita las formas especiales que regulen la velocidad

Los comprimidos se pueden formular para liberar el principio activo de una manera que se alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera sino un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis controlada del fármaco en los líquidos gastrointestinales, y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos pueden obtenerse por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una base mucilagínosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de controlar la liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiales que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente adaptados que permitan demostrar si la liberación del principio activo se realiza de acuerdo con la cinética prevista en su diseño. Este tipo de fármacos, dado su creciente interés, será revisado en detalle en otro capítulo.

Los comprimidos recubiertos, por ser fraccionados, triturados o machacados, pierden la integridad del fármaco, su grado de absorción y su actividad. Los tipos de recubrimiento de comp

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

De ellos, el menos empleado es el útil, ha sido el más empleado; sin embargo, el recubrimiento pelicular. De hecho, la imprimación se ha desarrollado para este tipo simple y menos costoso.

2.2.12. Comprimidos recubiertos

án diseñados para ser depositados en el estómago y prolongada (la duración del efecto). Ellos se consiguen utilizando una emulsión conjunta del principio activo con polietilenglicol 6000. En algunos casos, sin la adición de excipientes, en forma de pastillas solubles. Otros requisitos de los comprimidos son: tamaño (2-3 mm de diámetro), envasado en recipientes estériles. La liberación se realiza mediante técnicas químicas (por ejemplo, de Kern). Su utilización en el tratamiento de otras formas de dosificación, como las inyectables. No obstante, aunque su empleo está limitado a hormonas estimulantes del crecimiento (por ejemplo, 100 mg), utilizado en el

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 fraccionados, 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.

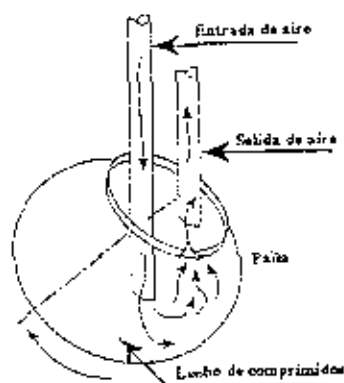


FIGURA 2.56. Esquema de una paleta o bomba de gragear convencional.

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

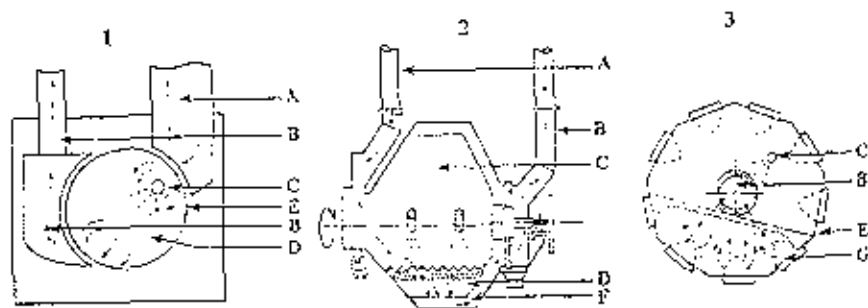


FIGURA 2.57. Esquemas de 1) Accela Cota, 2) Hi-coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire, B: salida de aire, C: atomización, D: lecho de comprimidos, E: paleta de recubrimiento, F: platos perforados, G: bordes perforados.

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 y acompañado de otros componentes. Presenta indudables ventajas frente al grageo clásico, lo que lo hace un método cada vez más utilizado. Entre sus diferencias con el grageo se pueden destacar:

- Mantiene la forma del núcleo.
- El incremento, debido al m. 30-100% de las grageas.
- Requiere un menor número de procesos, disminuye el tiempo de procesamiento.
- Ofrece mayores posibilidades de cumplimiento de las normas GMP.
- Incrementa las posibilidades de formulación mediante la utilización de

En este método, la formulación de los agentes filmógenos, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes filmógenos de naturaleza natural, como la celulosa, son esenciales del recubrimiento. Los más utilizados desde hace años en la industria son los derivados polimetacrilatos (E) de celulosa, en combinación con polivinilpirrolidona, con el fin de modificar las propiedades de estos solventes supone alguna explosión, toxicidad e incluso problemas de seguridad que requieren rigurosas medidas de protección que.

Desde la introducción, en los años 60, de los derivados de la celulosa, siempre fueron disueltos en solventes como el etanol, acetona, cloruro de metileno, etc. Las propiedades de estos solventes supone alguna explosión, toxicidad e incluso problemas de seguridad que requieren rigurosas medidas de protección que.

Por ello, la industria farmacéutica está utilizando cada vez más el recubrimiento dispersos en agua. Uno de los problemas es la evaporación comparada con las soluciones de solventes volátiles.

Una dispersión coloidal acuosa de polímero es el Aquacoat R® (FMC Corporation), la cual contiene además del Eudragit E 30D® (FMC Corporation) la ventaja de su alto contenido en sólidos.

Se puede utilizar una pequeña proporción de la evaporación del agua y la probabilidad de que se produzca la formulación. Con el fin de modificar la elasticidad, se añaden plastificantes como el polietilenglicol, el propilenglicol, etc.

Si se emplean suspensiones acuosas, debe tenerse en cuenta que hay algunos problemas inherentes al método, como la formación de fragmentos de la película, pequeño

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 (moldado) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el material pelicular 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 resolver mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica o proceso.

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 vainillina y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar la identificación.

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

- *Polímero formador de la película* (7-18%). Ejemplos: polímeros de éter de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa 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 o pigmentos de óxido 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 partícula, y depende de 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. Éstos reciben el nombre de GBCAPS R[®]. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula, frente a 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 del proceso que, además, facilitan su automatización. Las modificaciones incluyen la incorporación de un equipo de atomización y una mayor atención al proceso de secado 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).

La técnica de lecho fluido se refiere al recubrimiento pelicular. Los núcleos corren recibiendo simultáneamente por (2.58). Es un proceso rápido, de aplicación obtenida es muy fina. Puede aplicarse a yendo los grabados. La instalación de una gran masa de comprimidos de energía; ello explica el hecho de método, aún siga empleándose el más, somete a los comprimidos a un incremento de la friabilidad de tener una elevada dureza y resistencia.

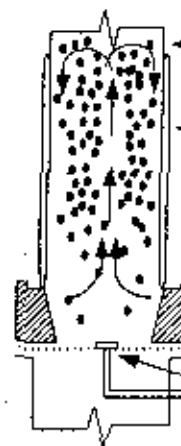


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de

C) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión se aplica previamente para el grageado, compactación, mediante máquinas alrededor de un núcleo comprimido de otro. La figura 2.59 presenta alguna esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado para el recubrimiento de comprimidos sensibles. Además, permite separar componentes.

se pequeños que la capsula.
arse con los mismos equipos utiliza-
s modificaciones en la técnica del p
n. Las modificaciones incluyen la inc
a mayor atención al proceso de seca
una distribución y extracción hom
ado este tipo de recubrimiento es

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-

- Disminución de trastornos asociados con la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral.
- Paso de fármacos a través de barreras fisiológicas poco permeables como, por ejemplo, la piel.
- Mejora de las características de liberación para principios activos obtenidos por biotecnología.

Frente a estas ventajas, también se pueden señalar las siguientes desventajas:

- Reducción en la cantidad de principio activo absorbido por vía oral, particularmente en aquellos que presentan una ventana de absorción.
- Posibilidad de una sobredosificación por alteración del sistema de liberación.
- Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continua durante un largo período de tiempo.

Una revisión de la literatura permite concluir que las formas de liberación controlada pueden suponer, en muchos casos, una notable ventaja, la cual debe ser demostrada, frente a las formulaciones clásicas. Por otro lado, también pueden presentarse desventajas, cuya ausencia debe ser igualmente demostrada.

8.1. Sistemas de liberación controlada

8.1.1. Mecanismos implicados en la liberación controlada

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada precisa, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación.

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, es conveniente establecer la siguiente clasificación:

- a) Sistemas monolíticos o matriciales.
- b) Sistemas reservorio.
- c) Sistemas activados por el disolvente.
- d) Sistemas controlados químicamente.

A) Sistemas monolíticos o matriciales

Son aquellos en los que el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o de suspensión. Según la

estructura de la matriz polimérica, se distinguen dos tipos: homogéneos y heterogéneos.

1. Sistemas homogéneos

Son sistemas matriciales en los que el soluto, el cual debe difundirse a través de la matriz, está distribuido por matrices de carácter homogéneo.

El tratamiento matemático de la liberación a partir de estos sistemas matriciales homogéneos se cumple en función del principio activo:

donde Q_t es la cantidad de medicamento liberado en el tiempo t ; C_0 , la concentración inicial del sistema; C_m , la concentración de saturación en el medio considerado.

Como se puede apreciar a partir de la ecuación (8.1.1), la liberación es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo frente a una línea recta, siempre que la forma geométrica del sistema de liberación sea esférica; para sistemas con igual liberación más lenta, mientras que la liberación es proporcional al tiempo, tal como se puede observar en la figura 8.1.

Si el principio activo se encuentra en forma de solución en el medio de liberación, la cinética de liberación puede ser descrita por la ecuación (8.1.2), en la que C_m es el coeficiente de difusión del principio activo a través de la matriz polimérica.

Q_t

2. Sistemas heterogéneos

Son sistemas matriciales por los que el principio activo está distribuido en la matriz polimérica en forma de partículas de tamaño variable, lo que da lugar a una liberación controlada por la difusión del principio activo a través de la matriz polimérica.

506 986
559

STRACIÓN DE MEDICAMENTOS 389

situación del frente de hinchamiento.

cientemente a expresar la fracción siguiente ecuación:

[8.15]

ón transcurre de acuerdo con un n que n sea igual a 1 tiene lugar instantáneo, hecho que se desea fre-

da. n de un principio activo incluido en medios elevados se observa una liberación y la raíz cuadrada del tiempo, mientras que para tiempos cortos según un mecanismo no fícticio, se produce hidratación, se produce la liberación del principio

- 25,06%
- 17,91%
- 9,21%

2

tiempo

sobre liberación a partir de un film en estado vítreo.

En la figura 8.7 se puede observar cómo el alcohol polivinílico, con una temperatura de transición vítrea sobre los 85 °C, pasa a menos de 37 °C cuando el contenido en agua del sistema es superior al 8%. Esta transición de fases provoca la relajación de las cadenas poliméricas, que adquieren gran movilidad y permiten la difusión del soluto.

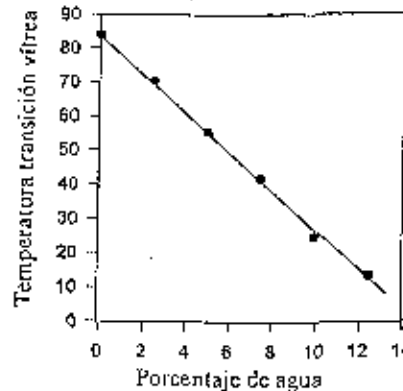


FIGURA 8.7. Relación entre la temperatura de transición vítrea de un alcohol polivinílico reticulado y su contenido en agua.

D) Sistemas controlados químicamente

Son aquellos en los que la liberación de un principio activo está controlada bien por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles de un polímero, o bien por una ionización o protonización.

Dentro de estos sistemas es conveniente diferenciar aquellos que están constituidos por polímeros capaces de escindirse, química o enzimáticamente, en pequeños fragmentos que son eliminados del organismo por las vías habituales de excreción (polímeros biodegradables), de aquellos otros en los que el polímero sufre una protonización o ionización previa a su disolución, pero no se originan fragmentos lo suficientemente pequeños como para ser eliminados del organismo.

De acuerdo con Heller, los mecanismos de bioerosión pueden ser agrupados en los tipos conocidos con los nombres de tipo I, II, III (figura 8.8).

- **Bioerosión tipo I.** Tiene lugar sobre macromoléculas hidrosolubles que forman un retículo tridimensional; mientras el retículo permanezca intacto, el sistema es insoluble, pero cuando se pone en contacto con un disolvente acuoso, aumenta de volumen hasta un nivel que está condicionado por el grado de reticulación. Estos sistemas se erosionan por reacciones hidrolíticas.

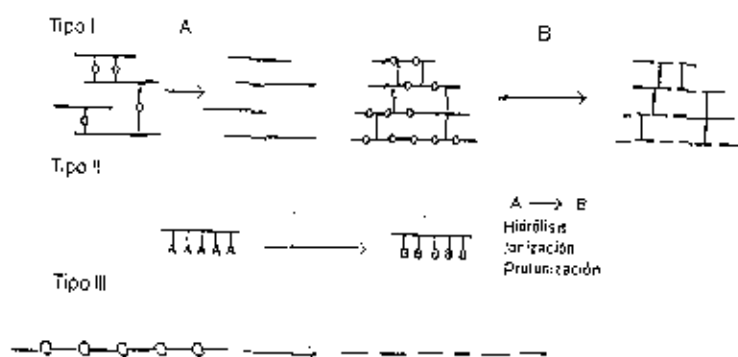


FIGURA 8.8. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.

cas que pueden tener lugar entre las cadenas poliméricas que forman el entramado (tipo IA) o bien en las cadenas poliméricas (tipo IB). A medida que las cadenas se fragmentan, disminuye la densidad de reticulación y el sistema puede captar una nueva cantidad de agua hasta que el grado de reticulación desciende a un punto en el que el sistema se desintegra y disuelve completamente.

Estos sistemas tienen dos importantes limitaciones: por una parte, puesto que las reacciones que conducen a la hidrólisis de las cadenas poliméricas dan lugar a un aumento del volumen, su uso queda limitado a aquellos casos en los que no es importante una estabilidad dimensional del sistema. En segundo lugar, y tal vez ello constituye la limitación más importante, la matriz polimérica es permeable al agua y, por ello, la hidrosolubilidad del principio activo desempeña un papel importante, ya que agentes terapéuticos que posean un bajo peso molecular y una notable hidrosolubilidad, no serán retenidos por estos sistemas, ni aun cuando su erosión sea lenta.

- **Bioerosión tipo II.** Tiene lugar sobre macromoléculas hidrósolubles que se convierten en hidrosolubles como consecuencia de una ionización, protonización o hidrólisis de cadenas laterales. En este tipo de bioerosión no tiene lugar una modificación significativa del peso molecular del polímero por lo que no es eliminable a través de las vías de excreción.
- **Bioerosión tipo III.** Se produce sobre moléculas hidrófobas, lineales o ramificadas, que se convierten en pequeñas moléculas por hidrólisis de uniones lábiles existentes en las cadenas poliméricas. La gran mayoría de los polímeros utilizados actualmente por vía parenteral, para lograr una liberación controlada, sufren una bioerosión de acuerdo con el mecanismo expuesto.

La liberación de principios activos a partir de polímeros bioerosionables puede tener lugar por cualquiera de los mecanismos que se recogen en la figura 8.9.

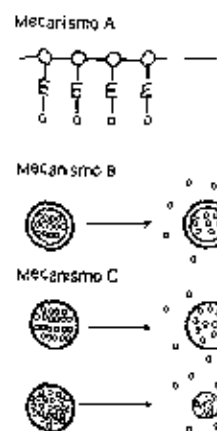


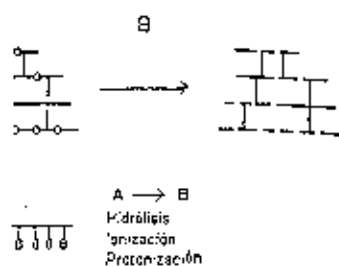
FIGURA 8.9. Mecanismos de liberación.

En el mecanismo A, el principio activo se libera a través de las cadenas poliméricas a través de la hidrólisis que permite liberar la fase posterior tiene lugar la fragmentación de las moléculas.

En el mecanismo B, el principio activo que está rodeado por una matriz polimérica que permite controlar la liberación tiene lugar la difusión del principio activo cuando ha transcurrido un tiempo suficiente para la bioerosión de la membrana (que permite un adecuado control de la membrana cinética de orden 0 (velocidad de liberación que no requiere intervención quirúrgica para retirar la membrana y matriz polimérica).

El mecanismo C puede presentarse si el principio activo está uniformemente repartido en la matriz polimérica. En este caso, la liberación se realiza por difusión del principio activo, tiene lugar la biodegradación de las pequeñas moléculas fácilmente eliminables, el proceso de liberación del principio activo a partir de la matriz polimérica.

Para los polímeros que sufren bioerosión se dan dos situaciones: para algunos polímeros, manteniéndose la integridad de la matriz (liberación heterogénea); por el contrario,



los mecanismos de bioerosión.

Las cadenas poliméricas que forman el sistema polimérico (tipo IB). A medida que aumenta la densidad de reticulación y el grado de reticulación hasta que el grado de reticulación en el sistema se desintegra y disuelve.

Las limitaciones: por una parte, pues la hidrólisis de las cadenas poliméricas, su uso queda limitado a aquellos sistemas de tamaño dimensional del sistema. La limitación más importante; la hidrosolubilidad del sistema y, por ello, la hidrosolubilidad del agente terapéutico y una notable hidrosolubilidad, no es suficiente cuando su erosión sea lenta.

Las macromoléculas hidrófobas que forman la secuencia de una ionización, protonación. En este tipo de bioerosión no depende del peso molecular del polímero de las vías de excreción.

Las macromoléculas hidrófobas, lineales o ramificadas, por hidrólisis de uniones químicas. La gran mayoría de los polímeros, para lograr una liberación controlada con el mecanismo expuesto.

Los polímeros bioerosionables pueden clasificarse de la siguiente manera:

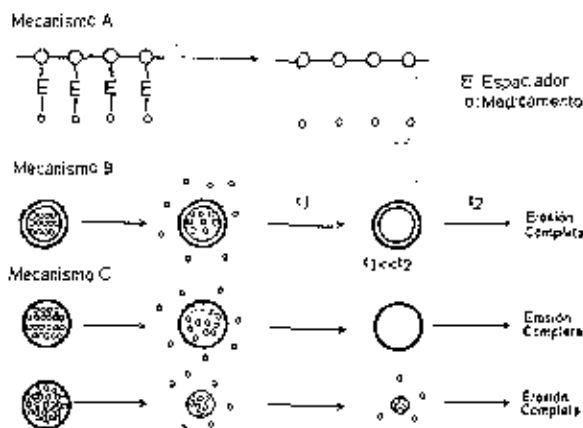


FIGURA 8.9. Mecanismos de liberación de un principio activo a partir de polímeros bioerosionables.

En el mecanismo A, el principio activo se encuentra unido covalentemente a las cadenas poliméricas a través de un espaciador E, el cual sufre una reacción hidrolítica que permite liberar el principio activo del sistema polimérico. En una fase posterior tiene lugar la fragmentación de la cadena polimérica a pequeñas moléculas.

En el mecanismo B, el principio activo se encuentra incluido en una matriz polimérica que está rodeada por una membrana, también de naturaleza polimérica, que permite controlar la liberación del principio activo. Evidentemente, primero tiene lugar la difusión del principio activo a partir de la matriz polimérica y, únicamente cuando ha transcurrido este proceso (durante un tiempo t_1), tiene lugar la bioerosión de la membrana (que se produce durante un tiempo t_2). Mediante un adecuado control de la membrana se puede conseguir una liberación según una cinética de orden 0 (velocidad de liberación constante) y no resulta necesaria una intervención quirúrgica para retirar el implante, gracias al carácter biodegradable de la membrana y matriz polimérica.

El mecanismo C puede presentar dos modalidades: en la primera el principio activo está uniformemente repartido en una matriz polimérica y el proceso de liberación se realiza por difusión del principio activo. Una vez que se ha liberado el principio activo, tiene lugar la biodegradación de la matriz polimérica para dar lugar a pequeñas moléculas fácilmente eliminables del organismo. En la segunda modalidad, el proceso de liberación del principio activo viene controlado por la erosión de la matriz polimérica.

Para los polímeros que sufren este mecanismo de bioerosión pueden presentarse dos situaciones: para algunos, la erosión sólo afecta a la superficie del sistema, manteniéndose la integridad tanto física como química en su interior (bioerosión heterogénea); por el contrario, otros polímeros sufren no sólo una bioerosión

en su superficie, cuando se ponen en contacto con un fluido acuoso, sino también en su interior, lo cual determina que el disolvente penetre más fácilmente en el sistema (biocerosión homogénea).

En el caso de una biocerosión heterogénea que sea una lámina de superficie S y con un contenido inicial de principio activo C_0 , la velocidad de liberación se puede establecer mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = A \cdot B \cdot C_0 \quad [8.17]$$

donde B es la velocidad de degradación del polímero (cm/s). La integración de esta ecuación conduce a la siguiente expresión:

$$Q_{\infty} = A \cdot B \cdot C_0 \cdot t_{\infty} \quad [8.18]$$

La fracción de principio activo liberado a un tiempo t sería:

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = \frac{t}{t_{\infty}} \quad [8.19]$$

Si se trata de una forma esférica, la ecuación obtenida sería:

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = 1 - \left(1 - \frac{t}{t_{\infty}}\right)^3 \quad [8.20]$$

En el caso de un sistema que sufre una biocerosión homogénea, la liberación del principio activo se realiza por una combinación de un proceso de difusión y erosión. Si se parte de la existencia de una proporcionalidad entre la permeabilidad P del polímero y el número de uniones lábiles N existentes, se obtiene:

$$\frac{P}{P_0} = \frac{N}{N - Z} \quad [8.21]$$

En la ecuación, P_0 es la permeabilidad inicial, y P la permeabilidad después de que se rompan Z uniones lábiles. Por otro lado, si se considera que el proceso de rotura de uniones lábiles se realiza de acuerdo con una cinética de orden 1, se puede establecer la siguiente ecuación:

Sustituyendo en la ecuación

La velocidad de difusión de la siguiente ecuación:

El primer miembro de la ecuación a tiempo infinito, y 8.24, se obtiene, finalmente:

La figura 8.10 muestra los resultados que el control de liberación de principio activo por difusión y erosión.

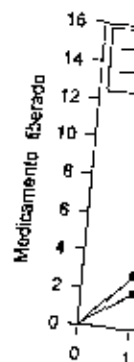


FIGURA 8.10. Curvas teóricas de liberación de medicamento por mecanismo de difusión y erosión.

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

to con un fluido acuoso, sino también puede penetrar más fácilmente en el

sea que sea una lámina de superficie. Si C_0 la velocidad de liberación se puede expresar como:

$$C_0 = \frac{dZ}{dt} \quad [8.17]$$

polímero (cm/s). La integración de esta

$$C_0 = \frac{dZ}{dt} \quad [8.18]$$

a un tiempo t sería:

$$Z = \frac{C_0}{k} (1 - e^{-kt}) \quad [8.19]$$

ación obtenida sería:

$$\left(\frac{Z}{C_0} \right)^2 = \frac{t}{k} \quad [8.20]$$

bioerosión homogénea, la liberación es la combinación de un proceso de difusión y un proceso de erosión. La proporcionalidad entre la permeabilidad y el número de láminas N existentes, se obtiene:

$$\frac{dZ}{dt} = \frac{P}{N} \quad [8.21]$$

cial, y P la permeabilidad después de la liberación. Si se considera que el proceso de liberación es una cinética de orden 1, se puede

$$\frac{dZ}{dt} = k(N - Z) \quad \ln \frac{N}{N - Z} = kt \quad [8.22]$$

Sustituyendo en la ecuación 8.22, se obtiene:

$$P = P_0 \cdot e^{-kt} \quad [8.23]$$

La velocidad de difusión de un soluto en una matriz puede conocerse a través de la siguiente ecuación:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \sqrt{\frac{2 \cdot P \cdot C_\infty}{t}} \quad [8.24]$$

El primer miembro de la ecuación es la velocidad de difusión; C_∞ es la concentración a tiempo infinito, y P es igual a $k \cdot D$. Combinando las ecuaciones 8.23 y 8.24, se obtiene, finalmente:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \sqrt{\frac{2 \cdot P_0 \cdot e^{-kt} \cdot C_\infty}{t}} \quad [8.25]$$

La figura 8.10 muestra los perfiles de liberación teóricos para un sistema en el que el control de liberación de un principio activo se realiza por un efecto combinado de difusión y erosión.

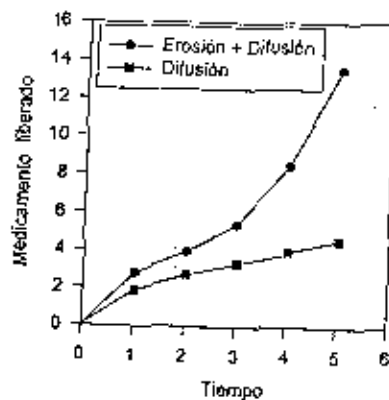


FIGURA 8.10. Curvas teóricas de liberación de un principio activo a partir de un film, según un mecanismo de difusión o combinado de difusión más erosión.

Al principio se observa un perfil de liberación sensiblemente igual al que corresponde a un proceso de difusión, pero a medida que se va produciendo la hidrólisis del polímero aumenta su permeabilidad y se incrementa de forma notable la cantidad de principio activo liberado.

8.1.2. Sistemas orales de liberación controlada

La mayoría de los sistemas orales de liberación controlada son sólidos, aunque también se han introducido algunos sistemas líquidos. Según Gupta y Robinson, se puede realizar una clasificación de estos sistemas atendiendo no sólo a los mecanismos implicados en el proceso de liberación del principio activo, sino también tomando en consideración algunos elementos de la fisiología del aparato digestivo. Combinando ambos aspectos, se puede establecer la siguiente clasificación:

- Sistemas con liberación continua del principio activo
- Sistemas con liberación continua del principio activo, pero con tránsito gastrointestinal retardado.
- Sistemas con liberación diferida.

A) Sistemas con liberación continua de principio activo

Son aquellos que tienen por finalidad proporcionar el principio activo, en la zona de absorción, a una velocidad conocida y predeterminada. De acuerdo con el mecanismo de liberación implicado se pueden considerar los siguientes sistemas:

1. Sistemas osmóticos

El sistema osmótico Oros constituye el que ha alcanzado mayor popularidad y, tal y como se aprecia en la figura 8.11, está constituido por un núcleo osmótico en el que intervienen el principio activo, agentes osmóticos como el cloruro sódico, el potásico o el manitol, y excipientes de compresión como diluyentes, aglutinantes, etc. El control de la liberación se realiza por medio de una membrana semipermeable que permite el paso de agua desde el exterior del sistema, constituida a base de alcohol polivinílico, acetato de celulosa, poliésteres, etc., así como de plastificantes y estabilizadores. La permeabilidad de la membrana se controla en función del polímero utilizado y de su espesor (en general entre 0,1 y 0,2 micrómetros).

La salida del principio activo al exterior se realiza a través de un orificio practicado en la membrana polimérica, una vez que ha penetrado agua al núcleo osmótico.

Membri

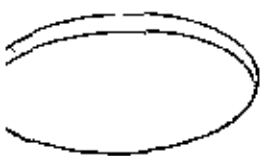
FIGL

Los factores que controlan esencialmente:

- *Solubilidad del principio activo*. Si la solubilidad es insuficiente para originar una liberación muy elevada, la fase de liberación se prolonga, tratándose de principio activo que posean una solubilidad limitada.
- *Naturaleza de la cubierta*. Si la cubierta es acuosa al interior del sistema, se prolonga este proceso de liberación. Si es sólida, el tipo de polímero utilizado en la cubierta, la presencia de plastificantes, etc.
- *Diámetro del orificio*. El diámetro del orificio, el principio activo y de la naturaleza de la cubierta osmótica, existe un interese en el proceso de liberación del principio activo, vez que se ha alcanzado una liberación de 1 a 2 horas.

El sistema Oros que se acaba de describir es adecuado para principios activos muy solubles. Para principios activos poco solubles se ha ideado un sistema de liberación controlada Pull. Como se puede apreciar en la figura 8.12, el reservorio superior que contiene el principio activo y el núcleo osmótico. Ambos componentes están separados por una membrana flexible. Con la entrada del fluido gástrico, la membrana se flexiona, mientras que en el compartimento inferior se produce una presión que actúa sobre la membrana flexible.

luble que ha sido incluido en este
mientras que como principio acti
no, que ha sido comercializado en
indicado principio activo.



Oro Pull.

mplo, la excelente constancia de los
uando se administra este principio
ite a la administración de cápsulas



los tras la administración de 30 mg en una
ma

2. Sistema con membrana microporosa

Está constituido por un comprimido, que contiene el principio activo, rodeado de una cubierta polimérica gastrorresistente, como por ejemplo un copolímero de cloruro de polivinilo y acetato de polivinilo. Esta cubierta contiene una pequeña proporción de sustancias, como el laurilsulfato sódico, que al disolverse dan lugar a la aparición de pequeños poros, tal como puede observarse en la figura 8.14. Modificando la proporción del agente formador de poros, se puede conseguir una lenta o rápida liberación del principio activo.

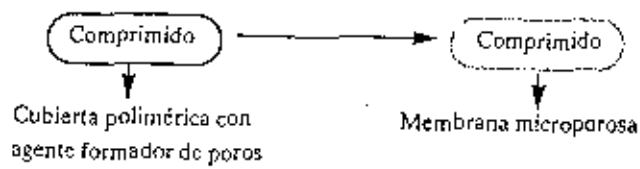


FIGURA 8.14. Comprimido con membrana microporosa.

Una modificación de este sistema se puede emplear para liberar en el intestino principios activos que se degradan en el medio ácido del estómago. En este caso, la cubierta que rodea al núcleo comprimido está constituida por polímeros insolubles en el medio ácido del estómago (como la etilcelulosa y el ftalato de hidroximetilcelulosa). Al llegar al intestino, se disuelve el segundo polímero mencionado y queda una membrana porosa que permite la liberación del principio activo (figura 8.15).

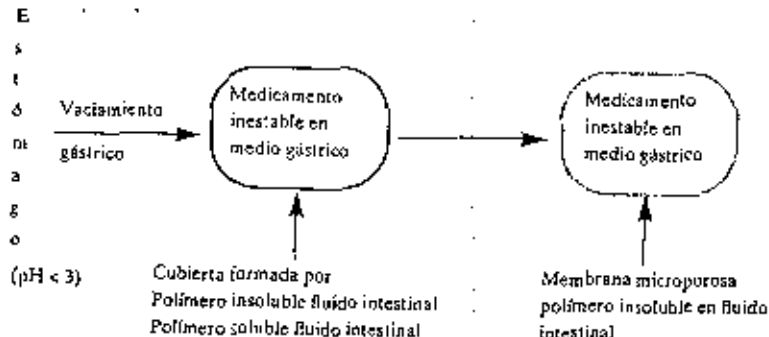


FIGURA 8.15. Esquema de un comprimido con cubierta microporosa para la liberación de un principio activo inestable en medio gástrico.

55-513-60
AA 3286-77
NOTARIA TERCERA
EXTENSION



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS
TREINTA Y NUEVE (No. 4.539) 566
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

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

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

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P. 44655 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general, procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Contra Hechos y Violaciones de este Círculo
hago constar que esta fotocopia es una copia
a la vista.
113 AGO 2007
WILLY VALENZUELA
NOTARIO VIGILANTE
BOGOTÁ D.C. Colombia

4539
0523

LUZ MERY CORRALES
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

Carlos Vargas Jaramilla
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
29 DIC 2007
ES COPIA DE LA COPIA AUTENTICA
QUE FUE PRESENTADA PARA ESTA
DIRECCION DE AUTENTICACION

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.

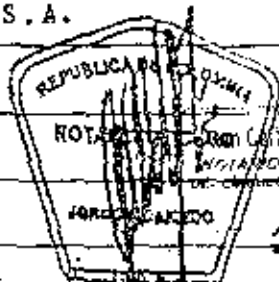
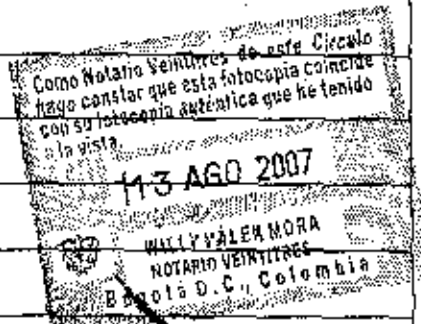
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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 Barber

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



29 DIC 2009

El Notario Tercero

Dr. JORGE ENRIQUE CALCEDO ZAMORANO

ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DE LA COPIA AUTÉNTICA
QUE FUE PRESENTADA PARA ESTA
OFICINA DE AUTENTICACIÓN



01



* 8 8 6 0 7 2 0 7 *

214 61
563

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 1

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD: CALI

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

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DECEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/12/28

HORA: 17:17:44

OPERACION: 02XMA1228173

PAGINA: 2

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4551 DEL 23 DE OCTOBER DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVEMBER DE 2008 BAJO EL NRO. 12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE (ESCIDENTE) 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	
E.F. 2374 19368	12/05/1959	NOTARJA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	
E.P. 2793 22616	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***