

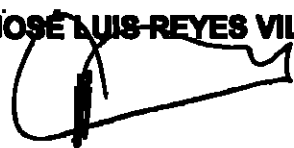
**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

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: 05-124.314 Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC Apoderado: CARLOS R. OLARTE Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE ATORVASTATINA". Gaceta: 564 de 31-05-2006 Página 370- Número de Publicación 71
--	---

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

4	FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:
Causal: 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 (una invención se considera nueva cuando no es obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia)) y 20-d (los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Justificación: Ver Anexo	

5	Comprobante de pago No. <u>06.66.312</u> <u>Nº6.</u>	(Oposición) Fecha <u>Agosto 29 de 2006</u> (Prórroga) Fecha _____												
6	Anexos: <table><tr><td>☒</td><td>Comprobante de pago de la tasa</td></tr><tr><td>☒</td><td>Poderes, si fuere el caso</td></tr><tr><td>☐</td><td>Pruebas de los fundamentos de la oposición</td></tr><tr><td>☐</td><td>Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso</td></tr><tr><td>☒</td><td>Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas</td></tr><tr><td>☒</td><td>Copia de la oposición para el traslado al solicitante.</td></tr></table>		☒	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.
☒	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: 													

207-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-124314-00004-0000
Fec: 2006-08-31 15:48:01 Dep. 2020 MUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYU
Eve: 370 FABENACIONALI
Act 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 806174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 46,317
FECHA : AGOSTO 29 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53267412	29/08/2006	1,476,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES
		246,000.00
	TOTAL :	\$ 246,000.

SOM: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF.

EXPEDIENTE 05-124-314

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones farmacéuticas de atorvastatina"

PUBLICACIÓN: Gaceta 564 de 31-05-2006, número de publicación 71

PRIORIDAD : US 60/477,917 de Junio 12 de 2003

S LICITANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

J SÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de la 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 desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **05-124-314**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20-d de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos y consideraciones de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas carentes de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. La composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que contiene una forma de atorvastatina parcial o completamente desordenada, menos de aproximadamente el 5% (p/p) de un aditivo de sal de metal alcalinotérreo, no más de aproximadamente el 2% de impurezas totales y/o productos de degradación, así como una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal del mismo en combinación con al menos otro fármaco, los procedimientos para prepararlas y el procedimiento para tratar ciertas patologías, tal como se revelan en la solicitud **05-124-314**, carecen de novedad y nivel inventivo teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- La solicitud internacional PCT WO02/072073A2 "ATORVASTATIN CALCIUM IN A PHARMACEUTICAL FORM, COMPOSITION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ATORVASTATIN CALCIUM" publicada el **19 de septiembre de 2002**, revela en la página 3 Atorvastatina cálcica en una formulación farmacéutica en forma cristalina, amorfa o una mezcla de las dos.

Más adelante en la página 6 se describe que la característica de solubilidad mejorada de Atorvastatina cálcica contenida en la formulación farmacéutica puede ser alcanzada, sin importar si la Atorvastatina cálcica está en forma amorfa y/o cristalina.

Como vemos, tanto la reivindicación 1 y en especial la reivindicación 6 de la solicitud colombiana en trámite carecen de nivel inventivo, y aún de novedad, por obra de lo descrito en la anterioridad citada, pues en ella se menciona que la atorvastatina que forma parte de la composición contiene al menos una forma parcial o completamente desordenada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. De igual manera, según lo admite el mismo solicitante en la parte descriptiva, para el objeto de la invención presente, todas las formas de atorvastatina ya sea parcial o totalmente desordenadas son incluidas indistintamente dentro de la formulación.

Luego, en la página 12 de la anterioridad WO 02/072073 mencionada, se describe que la formulación farmacéutica sólida puede ser preparada de la siguiente manera:

- a) La mezcla del principio activo, un agente de relleno, un agente de unión, una sustancia alcalinizante o buffer, un agente desintegrante y si se requiere un agente surfactante y otros ingredientes convencionales para que la formulación farmacéutica sólida sea homogenizada empleando un mezclador adecuado;
- b) la mezcla es compactada usando una máquina de compactación adecuada o "slugged" (aplastado);
- c) luego los compactos o los "slugs" son triturados y/o tamizados;
- d) posteriormente, los agentes de relleno, los agentes de desintegración, sustancias buffer, agente de deslizamiento, lubricantes y otros ingredientes inactivos convencionales para tabletas o cápsulas son adicionados, y luego son re-homogenizados.
- e) la mezcla resultante es comprimida en tabletas o llenada en cápsulas.

En el mismo sentido, la reivindicación 12 de la solicitud en trámite se describe un procedimiento para preparar una composición farmacéutica granulada en seco que comprende:

- a) combinar la atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y uno o más excipientes adecuados para usar en una etapa de granulación en seco;
- b) mezclar la mezcla conjuntamente en un mezclador;
- c) comprimir la mezcla;
- d) triturar, moler o tamizar el material comprimido;
- e) opcionalmente añadir excipientes adicionales y mezclar la combinación para formar la composición;

Si comparamos los procesos o procedimientos de preparación de las composiciones descritos anteriormente, tenemos que son básicamente iguales, en los dos casos se evidencia claramente que:

- a) El principio activo es mezclado con excipientes adecuados y mezclados en un mezclador apropiado;
- b) Luego la mezcla se compacta o se comprime;
- c) A continuación el material compactado o comprimido es triturado y/o tamizado;
- d) Posteriormente se añaden otros excipientes, se mezclan y una vez homogéneos es claro que se ha obtenido un material adecuado granulado que a su vez puede ser comprimido o simplemente puede ser el material a colocar dentro de una cápsula.

En consecuencia, queda demostrado que el procedimiento revelado en la solicitud colombiana en trámite carece por obvias razones de nivel inventivo y aún de novedad, por obra de las revelaciones citadas del arte anterior.

- En el mismo sentido, es del caso llamar la atención del Despacho a la mención hecha en la solicitud respecto de la presencia de un aditivo de sal de metal alcalinotérreo, en cantidades inferiores al 5% en peso de la composición.

En efecto, la patente US 5,686,104 "Stable oral CI-981 formulation and process of preparing same" publicada el 11-11-1997 revela un proceso en el que la Atorvastatina es combinada con un aditivo estabilizante, tal como una **sal de un metal alcalinotérreo** y otros excipientes y que se lleva a cabo granulación húmeda. La presencia de este tipo de agente estabilizante, permite proteger al principio activo -atorvastatina- de cualquier degradación o proceso ambiental, así como de la descomposición fotoquímica durante almacenamiento.

Teniendo en cuenta que la inclusión en la composición reivindicada de una sal de metal alcalinotérreo con el fin de evitar la degradación o afectación del principio activo ya se había revelado en la anterioridad citada, es necesario concluir que la caracterización en función de dicha inclusión carece por completo de Nivel Inventivo, y aún de novedad.

- Talvez la razón más importante para que la composición revelada en la solicitud colombiana en trámite después de almacenada a 40°C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contenga más de aproximadamente el 2% de impurezas totales y/o productos de degradación, sea que su proceso de elaboración se llevó a cabo mediante granulación en seco; pero, esto no quiere decir que ésta solicitud sea calificada como nueva o que tenga el suficiente nivel inventivo, pues el procedimiento reivindicado corresponde simplemente a un muy conocido **método por vía seca**, el cual comprende granulación y compresión directa de la mezcla obtenida. Los métodos por vía seca son preferidos frente a los métodos por vía húmeda, pues además de no requerir gastos mayores de manejo y equipos, eliminan las pérdidas de actividad de principios activos que son sensibles a la humedad y calor, tal como se describe en Trillo Fauli; Aroztegui Trenchs, Montserrat; Azemar Sazatomil, Nuria. et al. **Tratado de Farmacia Galénica**. Primera edición. Madrid. 1993. Pp. 526.

De igual manera, cuando se menciona "el procedimiento para preparar una composición granulada en seco de atorvastatina.... (reivindicación 12)", se entiende que el procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones sustancialmente secas utilizando granulación. En este aspecto me permito anotar que este proceso es conocido per se en farmacotecnia, y que consiste

en crear aglomerados utilizando procesos de compresión, que al estar faltos de peso y apariencia para formar un comprimido, son posteriormente desmoronados con objeto de obtener una forma granular que fluye mucho más uniformemente que la mezcla pulverulenta inicial.

A veces se obtienen granulados con propiedades no adecuadas para comprimir, por lo que son troceados y vueltos a comprimir, repitiendo esta operación tantas veces como sea necesario antes de obtener los comprimidos definitivos. Otras veces, es necesario añadir un lubricante o lubricante, pues la cantidad inicial ha quedado formando parte del propio granulado. Todos estos aspectos también han sido ampliamente desarrollados en el Tratado de Farmacia Galénica (Op.Cit, Pp.528).

Por lo anterior es necesario concluir que en tanto la anterioridad explicada describe exactamente las mismas características reivindicadas en la solicitud en trámite, es decir, una composición en forma de tableta o cápsula que comprende atorvastatina parcial o totalmente desordenada (cristalina y/o amorfa), excipientes adecuados, estable y con baja cantidad de impurezas o productos de degradación por medio de granulación en seco y el procedimiento de preparación, ésta, la solicitud 05-124-314 carece Novedad y de Nivel Inventivo, pues no solo existe una revelación textual del objeto que reivindica, sino que una persona medianamente versada en el arte respectivo, conociendo el contenido de la citada anterioridad y combinándolo con enseñanzas generales disponibles en materia de preformulación, formulación y farmacotecnia, necesariamente derivaría en forma evidente el objeto que ahora se reivindica.

Sin perjuicio de la independencia de cada oficina nacional para pronunciarse sobre la patentabilidad de las solicitudes sometidas a su consideración, y para calificar las anterioridades que encuentre al momento de realizar las evaluaciones respectivas, me permito anotar que en el trámite del examen practicado a la solicitud internacional equivalente a la presente solicitud, esto es, a la PCT/WO2004/110406, se ha considerado a la publicación PCT WO02/072073A2 explicada en esta oposición como una anterioridad de

209

categoría X, cuya existencia afecta la Novedad y el Nivel Inventivo de la solicitud en cuestión, y por supuesto, de su equivalente colombiana.

- En cuanto a las reivindicaciones 10, 11 y 13 de la solicitud en trámite donde se hace referencia que la forma de dosificación puede contener otro fármaco como torcetrapib o amlodipino, llamo la atención del despacho hacia la materia revelada en la solicitud internacional PCT/WO 99/11259, del 11 de marzo de 1999, de título "Therapeutic Compositions Comprising Amlodipin and Atorvastatin", en la cual se reivindica exclusiva sobre una combinación farmacéutica que comprende atorvastatina y amlodipino o las sales de adición farmacéuticamente aceptables de cada compuesto, kits que contienen dichas combinaciones y el método para emplearlas en el tratamiento de angina pectoris, aterosclerosis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y síntomas de riesgo cardíaco.

Nótese cómo esta publicación revela, en su reivindicación 1, una composición farmacéutica que comprende una cantidad de Amlodipino y una cantidad de atorvastatina o una sal aceptable de la misma, con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Como se observa, esta solicitud está conformada por un compuesto antihipertensivo y/o antianginoso como es Amlodipino, el cual es un antagonista de los canales lentos del calcio derivado del grupo de las 1,4-dihidropiridinas, el cual se comporta como un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para causar una reducción de la resistencia vascular periférica y una disminución de la presión arterial y un inhibidor de la HMG-Co A reductasa como es Atorvastatina.

De la comparación hecha entre la anterioridad citada y la presente solicitud, vemos que, en ambos casos se refieren a la combinación de un fármaco que presenta actividad antihipertensiva, junto con inhibidores de la HMG-CoA como Atorvastatina, en consecuencia se demuestra no solo la falta de novedad sino de nivel inventivo de la solicitud en trámite.

210

- Otro punto a tener en cuenta es que la solicitud pretende el patentamiento de un método de tratamiento (ver reivindicación 14) que como es conocido, "Los métodos terapéuticos se encuentran prohibidos a la luz del artículo 20, numeral d) de la Decisión 486 de 2000 ya que textualmente cita: "No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales".
- Por último cabe decir que el kit revelado en la reivindicación 15 también carece de nivel inventivo, pues en la página 17 de la PCT WO 99/11259 se revela un kit para conseguir un efecto terapéutico para tratar la angina pectoris, aterosclerosis y manejo del riesgo cardíaco, comprendiendo dicha formulación:
 - a) Una cantidad de amlodipino o su sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera unidad de forma de dosificación;
 - b) Una cantidad de atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda unidad de forma de dosificación;
 - c) Un contenedor para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 20-d (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

201

- Publicación internacional WO 02/072073 A1 de septiembre 19 de 2002, páginas 3, 6, 12 y reivindicaciones.
- Patente americana US 5,686,104 de noviembre 11 de 1997, columnas 3 y 9.
- Publicación internacional WO99/11259 de 11 de marzo de 1999, páginas 1, 15 a 17, 32 y 33.
- Trillo Fauli; Aroztegui Trenchs, Montserrat; Azemar Sazatornil, Nuria. et al. ***Tratado de Farmacia Galénica***. Primera edición. Madrid. 1993. Pp 97, 526 a 529.

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. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072073 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 9/16, 9/20, 31/40, A61P 3/06
- (21) International Application Number: PCT/IB02/00736
- (22) International Filing Date: 13 March 2002 (13.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
P-200100069 14 March 2001 (14.03.2001) SI
- (71) Applicant (for all designated States except US): LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL COMPANY
D.O. [SI/SI]; Legal Affairs and Industrial Property,
Varivakova 57, 1526 Ljubljana (SI).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): KERC, Janaz [SI/SI]; Trebljnska 7, 1000 Ljubljana (SI). MATEJA, Salobir [SI/SI]; ul. 28. Maja 9, 1000 Ljubljana (SI). BAVEC, Sasa [SI/SI]; Mekincova 15, 1000 Ljubljana (SI).
- (83) Designated States (national): AU, AU, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/072073 A2

(54) Title: ATORVASTATIN CALCIUM IN A PHARMACEUTICAL FORM, COMPOSITION THEREOF AND PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ATORVASTATIN CALCIUM

(57) Abstract: Atorvastatin calcium, the substance known by the chemical name (R-(R*,R*))2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-((phenylamino)carbonyl)-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt is known as HMG-CoA reductase inhibitor and is used as an antihypercholesterolemic agent. Atorvastatin in the pharmaceutical compositions available in the market, is usually prepared as its calcium salt since it enables atorvastatin to be conveniently formulated in the pharmaceutical formulations, for example, in tablets, capsules, powders and the like for oral administration. Atorvastatin calcium can exist in an amorphous form or in one of the at least four known crystalline forms (Form I, Form II, Form III and Form IV). Atorvastatin calcium is the substance which is sparingly soluble in water, with pKa 4.5, and it has been found that the crystalline forms are less soluble than the amorphous form, which may cause problems in bioavailability of atorvastatin in the body. The present invention solves the problem of providing therapeutic equivalence of atorvastatin pharmaceutical formulation regardless the form (crystalline, amorphous, mixture of both) of atorvastatin calcium used for its preparation.

atorvastatin calcium and consecutively its bioavailability at the level of the formulation. A further argument for this decision is the fact that atorvastatin calcium is an extremely expensive substance and all additional operations whereat a loss of the substance is possible considerably reduce the economical production process.

The patent literature describes atorvastatin calcium as an unstable substance and offers numerous solutions to provide a stable atorvastatin pharmaceutical formulation. Thus, for example, the stability of the formulation can be provided by the addition of a basic or a buffering agent to the formulation (WO 00/35425, WO 94/16603), namely by stabilizing the substance according to an analogous method described for pravastatin sodium in the patent application WO 01/93860. In order to prepare a stabilized amorphous substance, a combination of the methods disclosed in WO 01/93860, Slovene patent application P-9900271, and WO 01/42209 can be used. Insofar none of the described solutions on atorvastatin pharmaceutical compositions and formulations solves the problem of uniformity of atorvastatin calcium regarding the physical parameters (crystalline and amorphous form, respectively) and associated difficulties in providing therapeutic equivalence of atorvastatin calcium pharmaceutical formulation.

An object of the present invention is to solve the problem of providing therapeutic equivalence of atorvastatin calcium in a pharmaceutical form or comprised in a composition or a pharmaceutical formulation regardless the form (crystalline, amorphous, mixture of both) of atorvastatin calcium being used for the preparation thereof. The object of the present invention also relates to a pharmaceutical formulation containing an alkalising or a buffering substance which improves the bioavailability of atorvastatin by increasing its solubility and dissolution rate in aqueous solutions.

Na₃PO₄ and Na₂HPO₄, and organic amines, in particular tris(hydroxymethyl)methylamine.

In the present invention, the pharmaceutical formulation when used for a single administration and comprising atorvastatin calcium as active ingredient preferably comprises the pH adjusting substance in an amount of 0.2 to 2.0 mmol, and more preferably of 0.4 to 1.2 mmol. If the pH adjusting substance is comprised in the above specific range, the pH value of 900 ml aqueous HCl solution, more generally the pH value of an simulated gastric environment of the stomach, may be properly adjusted by single administration of the pharmaceutical formulation according to the present invention. Thus, an improved solubility characteristic of the atorvastatin calcium contained in the pharmaceutical formulation can be achieved, irrespective whether the atorvastatin calcium is contained in the amorphous and/or crystalline form.

Experiments

For in vitro simulation of preferred embodiments of atorvastatin calcium pharmaceutical formulations in acidic gastric environment of the stomach according to the present invention, the dissolution testing in a simulated gastric fluid having a pH value of about pH 3, and more specifically in 900 ml of aqueous 0.001M HCl solution, was performed. The concentration of dissolved atorvastatin was then measured at 10-minute intervals.

Four different formulations were prepared in form of tablets (A1, A2, A3 and A4; their composition is shown in Table 1), which were capable of providing different pH of the aqueous solution (obtained pH values of the solutions are shown in Table 2). Measurement results of the amount of dissolved atorvastatin in % are shown in Table 3.

18
215

non-ionic surfactants such as different poloxamers (polyoxyethylene and polyoxypropylene copolymers), natural or synthesized lecithins, esters of sorbitan and fatty acids (such as Span® (Atlas Chemie)), esters of
5 polyoxyethylenesorbitan and fatty acids (such as Tween® (Atlas Chemie)), polyoxyethylated hydrogenated castor oil (such as Cremophor® (BASF)), polyoxyethylene stearates (such as Myrj® (Atlas Chemie)) or cationic surfactants such as cetyl pyridine chloride or any combination of the herein abovementioned
10 surfactants.

The pharmaceutical formulations of the present invention may be provided either as solid pharmaceutical formulations, such as powders, granules, tablets, or capsules, for example, or as liquid pharmaceutical formulations, preferably filled in
15 capsules.

The solid pharmaceutical formulations according to the present invention, may be prepared as described below:

- The mixture of the active ingredient, a filler, a binder, an alkalisng or buffering substance, a disintegrating agent
20 and if required a surfactant and other conventional ingredients for solid pharmaceutical formulations is homogenized employing suitable mixers, the mixture is compacted using suitable compaction machines or slugged on slugging machines, the compacts or slugs are triturated
25 and/or sieved, fillers, disintegrating agents, buffering substances, glidants, lubricants and other conventional inactive ingredients for tablets or capsules are added, and re-homogenized. The resulting mixture is compressed into tablets or filled into capsules.
- The mixture of the active ingredient, a filler, a binder, an
30 alkalisng or buffering substance, a disintegrating agent and if required a surfactant and other conventional

216

7. A pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium as active ingredient, characterized in that the pharmaceutical formulation when dissolved in a liquid aqueous medium increases the pH of said medium to a pH equal to or greater than pK_a+1 of atorvastatin calcium.

8. The pharmaceutical formulation according to claim 7, wherein the atorvastatin calcium is present in the formulation in different physical forms.

9. The pharmaceutical formulation according to claim 7 or 8, wherein the atorvastatin calcium is present in the formulation in a crystalline and/or amorphous form at the same time.

10. The pharmaceutical formulation according to any of the 5 claims 7 to 9, wherein the atorvastatin calcium comprises amorphous atorvastatin calcium having a large specific surface of the particles.

11. The pharmaceutical formulation according to claim 10, wherein the atorvastatin calcium comprises micronized amorphous 10 atorvastatin calcium.

12. The pharmaceutical formulation according to any of the claims 7 to 9, wherein the atorvastatin calcium comprises crystalline atorvastatin calcium.

13. The pharmaceutical formulation according to any of the 15 claims 7 to 12, wherein the formulation provides in the simulated gastric fluid of pH of 3 a pH of equal to or greater than pK_a+1 .

14. The pharmaceutical formulation according to claim 13, wherein the formulation provides a pH of 6.

15. The pharmaceutical formulation according to any of the claims 7 to 14, wherein the amount of the pH adjusting substance is adjusted in the formulation such that a single administration increases the pH of 900 ml aqueous HCl solution having a pH of about 3, in particular 900 ml of a 0.001 M HCl 25 solution to a pH equal to or greater than pK_a+1 or more.

16. The pharmaceutical formulation according to any of the preceding claims, wherein the pH adjusting substance is contained in the pharmaceutical formulation in an amount of 0.2 to 2.0 mmol, in particular in an amount of 0.4 to 1.2 mmol.

17. The pharmaceutical formulation according to any of the claims 7 to 16, wherein the pH adjusting substance is selected from the group of metal oxides, inorganic bases, organic bases, and salts of organic and inorganic acids.

18. The pharmaceutical formulation according to any of the claims 7 to 17, wherein the pH adjusting substance is selected from the group consisting of metal oxides, oxides or hydroxides of the alkaline or alkaline earth metals, in particular MgO, alkaline phosphate buffers, in particular Na_3PO_4 and Na_2HPO_4 , and 10 organic amines, in particular tri(hydroxymethyl)methylamine.

19. The pharmaceutical formulation according to any of the claims 7 to 18 in the form of a powder, granules, a tablet or a capsule. 20. The pharmaceutical formulation according to any of the 15 claims 7 to 19 comprising further one or more components selected from the group of fillers, binders, buffering substances, basic substances, surfactants and other pharmaceutically acceptable ingredients.

21. A process for the preparation of a pharmaceutical formulation 20 comprising atorvastatin calcium as active ingredient, characterized by the following steps: (a) mixing the active ingredient with at least one component selected from the group consisting of alkalis and/or buffering substances, fillers, binders, disintegrants, and 25 surfactants; (b) homogenizing the above mixture; (c) adding additional ingredients to the above mixture; (d) re-homogenizing the resulting mixture; and (e) final processing the re-homogenized

217

mixture in 30 administrable form.

22. The process according to claim 21 wherein the final processing step (e) is compressing the re-homogenized mixture into tablets.

23. The process according to claim 21 wherein the final processing step (e) is filling the re-homogenized mixture into capsules.

24. The process according to any of the claims 21 to 23, further comprising the steps of: (f) compacting the mixture after homogenization; and (g) further processing including triturating and/or sieving the compacted mixture before adding additional ingredients.

25. The process according to any of the claims 21 to 24, further comprising the steps of: (h) granulating the homogenisate obtained in step (b) with granulation liquid; and (i) drying the obtained granulate before adding additional ingredients.

26. The process according to claim 24 or 25, wherein the additional ingredients are selected from the group consisting of fillers, binders, disintegrants, alkalisng agents, and glidants.

27. The process according to any of the claims 21 to 26, wherein the addition of the pH adjusting substance is adjusted such that a single administration of the formulation increases 25 the pH of the addic environment to a pH equal to or greater than pK_a+1 of atorvastatin calcium.

28. The process according to claim 27, wherein the addition of the pH adjusting substance is adjusted such that a single administration of the formulation increases the pH of the acidic environment to a pH of 5.5 or more.

29. The process according to any of the claims 21 to 28 for the preparation of a solid formulation according to any of the claims 7 to 20.

30. The use of a solid formulation according to any of the claims 7 to 20 or of a solid formulation prepared according to any of the claims 21 to 29 for the treatment of hypercholesterolemia and hyperlipidemia.

United States Patent [19]

Mills et al.

(11) Patent Number: 5,686,104

[45] Date of Patent: Nov. 11, 1997

[34] STABLE ORAL CI-901 FORMULATION AND PROCESS OF PREPARING SAME

[75] **Inventors:** Nancy Mink, Mt. Arlington; Norman A. Muhammad, Long Valley; Jay Weiss, East Brunswick; Russell U. Norbitt, Somerville, all of N.J.

[73] Assignee: Warner-Lambert Company, Morris Plains, N.J.

[21] Appl. No.: 206,519

1221 Filed: May 28, 1994

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 5,708, Jan. 19, 1973, abandoned.

[51] Int. Cl.⁶ _____ A61K 9/16; A61K 9/20;
A61K 9/48; A61K 47/02

[52] U.S. Cl. _____ 424/451; 424/465; 424/483;
424/692; 424/693; 424/715; 424/489; 514/824

(58) Field of Search 424451, 454,
424465, 715, 683, 692, 693; 514/824

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,681,899	7/1987	Roth _____	514/422
5,030,447	7/1991	Mills et al. _____	514/422

5,030,447	7/1991	Mitchell et al.	514/422
-----------	--------	-----------------	---------

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

40928 LAI L/1991 European Pat. Off.

Primary Examiner—Edward J. Wehman

Attorney, Agent, or Firm—Michael J. Atkins

[57] **ABSTRACT**

An oral pharmaceutical composition is provided for treating hypercholesterolemia or hyperlipidemia containing an advantageous formulation for stabilizing the HMG-CoA coenzyme A inhibitor, CI-981 Hesi-Calcium, of formula (IA)

7-substituted pyrrolyl-3,5-dihydroxyheptanoic acid salt as active ingredient combined with at least one pharmaceutically acceptable stabilizing additive for peroral treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia.

An aspect of the present invention is to provide a stable oral pharmaceutical formulation for the treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia comprising as active ingredient, a HMG-CoA reductase enzyme inhibitor according to Formula (I), as defined above, which is stabilized by combination with at least one pharmaceutically acceptable metal salt additive.

Another aspect of the present invention is to provide a stable oral pharmaceutical formulation for the treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia comprising, as an active ingredient, a HMG-CoA reductase inhibitor such as CI-981 Hemi-Calcium, namely, the enantiomer $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, hemicalcium salt, having the proposed isomeric structural Formula (IA) stabilized by a combination with at least one pharmaceutically acceptable alkaline earth metal salt such as calcium carbonate, calcium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium silicate, magnesium aluminate or aluminum magnesium hydroxide.

Further, a preferred embodiment of the present invention provides a stable peroral pharmaceutical formulation for the treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia comprising the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981 Hemi-Calcium, having the proposed structure according to the above-described structural Formula (IA) combined with calcium carbonate as stabilizing additive.

Further, a preferred embodiment of the present invention provides a stable oral pharmaceutical formulation for the treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia comprising the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981 Hemi-Calcium, as active ingredient in a composition comprising, in addition to the stabilizing additive calcium carbonate, at least one other ingredient such as a binder, diluent, disintegrant, surfactant, and, optionally, antioxidant.

More specifically, the present invention provides a stable solid oral pharmaceutical composition wherein the active ingredient dosage is between about 1% and about 50% by weight of the composition.

The present invention also provides a stable solid oral pharmaceutical composition containing about 5% to about 75% of the stabilizer calcium carbonate by weight of the composition.

Another preferred embodiment of the present invention is a stable solid oral pharmaceutical composition comprising in addition to the active and the stabilizing ingredients, cited above, by weight, between about 5% and about 75% microcrystalline cellulose; between about 1% and about 80% of hydrous lactose; between about 1% and about 15% of croscarmellose sodium; between about 0.5% and about 6% hydroxypropyl cellulose; between about 0.1% and about 4% of Tween 80; between about 0.25% and about 2% of magnesium stearate; and optionally between about 0.0% and about 3% of sodium ascorbate or butylated hydroxyanisole of the total solid composition.

The present invention is also directed to a method of preparing a stable solid composition of the active ingredient according to Formula (I) comprising a stabilizing additive, for peroral therapy of hypercholesterolemia or hyperlipidemia.

A preferred embodiment of the present invention also provides a method for preparing the solid oral composition,

including stabilizing the active ingredient, CI-981 Hemi-Calcium, according to Formula (IA) with calcium carbonate and admixing a binder, a diluent, a disintegrant, a surfactant, and optionally an antioxidant.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The pyran ring-opened hydroxy acid corresponding to certain trans-6-(2-(3 or 4-carboxamido-substituted pyrrolyl)alkyl)-4-hydroxypyran-2-ones can be useful inhibitors of HMG-CoA reductase and may be used in their free acid form. Both lactone and free acid forms can be prepared in accordance with the process described in U.S. Pat. No. 4,681,893, which is incorporated by reference thereto. The free acid can be prepared by hydrolysis of the lactone form or by treatment of the salt with cationic exchange resins (H^+ resins) and evaporating the water portion. These free acids also react to form pharmaceutically acceptable metal or amine salts. The term "pharmaceutically acceptable metal salt" contemplates sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, aluminum, iron, or zinc salts. The term "pharmaceutically acceptable amine salt" contemplates salts formed by reaction with ammonium hydroxide or organic amine salt or for example methylglucamine, choline, arginine, 1-deoxy-2-(methylamino)-D-glucitol and the like.

Insofar as the hydroxy acid compounds according to formula I or metal or amine salts thereof are HMG-CoA reductase inhibitors they may be useful in the treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia. The compound of particular interest is the HMG-CoA reductase enzyme inhibitor, CI-981 Hemi-Calcium, Formula (IA), which is presently under development as a drug for treatment of hypercholesterolemia or hyperlipidemia.

The preferred compounds according to the present invention, especially the compound CI-981 or $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt, inhibit the biosynthesis of cholesterol as measured in the CSI screen assay disclosed in U.S. Pat. No. 4,681,893, which is incorporated by reference. More particularly, the level of HMG-CoA reductase enzyme activity in standard laboratory rats is increased by feeding the rats a chow diet containing 5% cholestyramine for four days, after which the rats are sacrificed. The rat livers are dissected and homogenized, and the incorporation of cholesterol- ^{14}C -acetate into nonesterifiable lipid by the rat liver homogenate is measured. The micromolar concentration of compound required for 50% inhibition of sterol synthesis over a one-hour period is measured, and denoted as an IC_{50} value. The activity data of representative examples of the compound CI-981 Hemi-Calcium, its enantiomer and the racemate of both compounds have been disclosed in the aforementioned U.S. Pat. No. 5,273,995, which are incorporated herein.

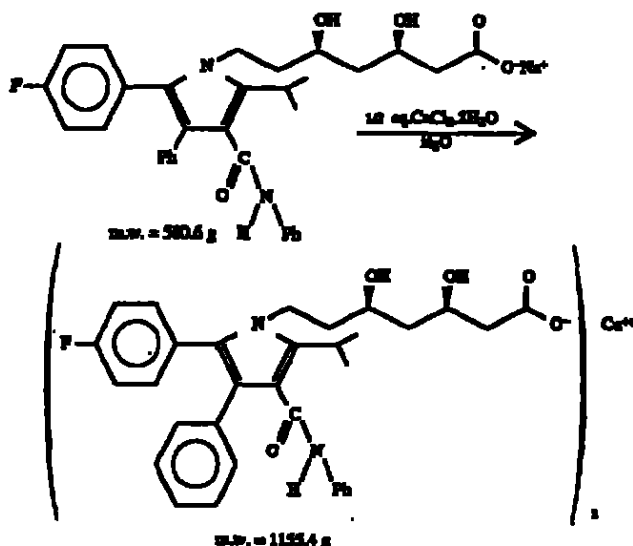
Compound	IC_{50} (micromolar/hr)
$[R-(R^*,R^*)]$ isomer (CI-981 Hemi-Calcium)	0.0044
$[R-(R^*,R^*)]$ isomer Racemate	0.44 0.045

The most preferred compound of the present invention, CI-981 (structural Formula IA), is the enantiomer $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1

219

The product can be recrystallized by dissolving in 4 l. of EtOAc (50° C.) filtering over supercel, washing with 1 l. EtOAc, then charging 3 l. of hexane to the 50° C. reaction solution.

The above procedure is shown as follows:



The present invention provides a preferred composition for stabilizing the active ingredient such as, e.g., CI-981 Hemi-Calcium, using basic inorganic pharmaceutically acceptable salts of calcium such as calcium carbonate and calcium hydroxide or basic inorganic pharmaceutically acceptable salts of magnesium such as magnesium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium silicate, magnesium aluminate, and aluminum magnesium hydroxide, or basic inorganic pharmaceutically acceptable salts of lithium such as lithium hydroxide and similar lithium compounds or other similarly suitable alkaline earth metals. The basic inorganic salts of calcium, lithium or magnesium can be utilized in a weight ratio ranging between about 0.1 to 1 and about 50 to 1 of salt compound to active ingredient.

Stabilized solid oral pharmaceutical formulations of the present invention are designed to protect the anti-hypercholesterolemia or anti-hyperlipidemia drug, e.g., CI-981 Hemi-Calcium, of Formula IA (as defined above), from any degrading or processing environment, as well as preserve it from photochemical decomposition during storage. Specifically, the most preferred active chemical ingredient is the compound CI-981 Hemi-Calcium of Formula (IA). The solid formulation according to the present invention also includes, in addition to a stabilizing metal or alkaline earth metal salt, several additives which are known as suitable agents in the art comprising combinations and concentrations as further described below.

The present invention without limiting further provides for diluent additives such as microcrystalline cellulose, hydrous lactose, corn starch, sucrose, silicic anhydride or polysaccharides (as are known as suitable in the art); binders such as methyl cellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinylalcohol or starch; disintegrants such as carboxymethylcellulose calcium, croscarmellose sodium, or starch; and surfactants such as Tween 80 or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer.

Antioxidants can also be incorporated with the formulations in order to prevent any oxidation of the drug compound. For example, antioxidants that could be used are butylated hydroxyanisole, sodium ascorbate, butylated

hydroxytoluene, sodium metabisulfite, malic acid, citric acid and ascorbic acid.

The most preferred embodiment of the present invention is directed to a solid oral composition including CI-981 Hemi-Calcium as active ingredient, calcium carbonate as the stabilizing component, and other additives.

The basic excipient, calcium carbonate, has been found to provide effective control of the microenvironment of the composition. Further to the present invention, microcrystalline cellulose and hydrous lactose are applied as suitable diluents. In addition, the inventive composition contains a suitable amount of croscarmellose sodium as functional disintegrant. The non-ionic detergent Tween 80 is used as a surfactant. The composition also contains hydroxypropyl cellulose as binder selected from among several applicable substances such as, i.e., polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, hydroxymethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. As anti-oxidants, reagents such as butylated hydroxyanisole, sodium ascorbate, ascorbic acid or others may optionally be incorporated in the composition. Magnesium stearate can be selected from a group including other substances such as stearic acid, palmitic acid, talc or similar lubricating compounds.

Other possible and supplemental ingredients such as preservatives, dyes, glidants, or colorants known as conventional by those skilled in the art may be included optionally in the inventive formulation.

In accordance with the preferred embodiment of the present invention, the formulations provide for the following concentration ranges of ingredients by weight: the active ingredient or drug concentration is in the range from about 1% to about 50%; calcium carbonate from about 5% to about 75%; microcrystalline cellulose from about 5% to about 75%; hydrous lactose from about 1% to about 80%; croscarmellose sodium from about 1% to about 15%; hydrox-

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/40, 31/44 // (A61K 31/44, 31:40)	A1	(11) International Publication Number: WO 99/11259 (43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/01225 (22) International Filing Date: 11 August 1998 (11.08.98) (30) Priority Data: 60057,275 29 August 1997 (29.08.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BUCH, Jan [DK/US]; Unit 6, 48 Spring Street, Greenwich, CT 06830 (US). SCOTT, Robert, Andrew, Donald [ZA/US]; 302 Riverside Avenue, Riverside, CT 06878 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; c/o Simpson, Allison, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GR, GM, HR, 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, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published With international search report.	
(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING AMLODIPIN AND ATORVASTATIN (57) Abstract This invention relates to pharmaceutical combinations of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans. This invention also relates to additive and synergistic combinations of amlodipine and atorvastatin whereby these synergistic combinations are useful in treating subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and those subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans.		

23
222

This invention is also particularly directed to a composition of Composition ND wherein said regression of atherosclerotic plaques occurs in carotid arteries.

This invention is also particularly directed to a composition of Composition ND wherein said regression of atherosclerotic plaques occurs in the peripheral arterial
5 system.

This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition P", for use with a second pharmaceutical composition for managing cardiac risk in a mammal at risk of suffering an adverse cardiac event, which effect is greater than the sum of the cardiac risk management
10 effects achieved by administering said first and second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first pharmaceutical composition comprising an
15 amount of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

This invention is particularly directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition PA", of Composition P comprising amlodipine besylate.

This invention is more particularly directed to a first pharmaceutical
20 composition of Composition PA wherein said second pharmaceutical composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition Q", for use with a second pharmaceutical composition for managing cardiac risk in a mammal at risk of suffering an adverse
25 cardiac event, which effect is greater than the sum of the cardiac risk management effects achieved by administering said first and second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and a
30 pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first pharmaceutical composition comprising an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

24
223

This invention is particularly directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition QA", of Composition Q wherein said second pharmaceutical composition comprises amlodipine besylate.

5 This invention is more particularly directed to a first pharmaceutical composition of Composition QA comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

10 This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition R", for use with a second pharmaceutical composition for managing cardiac risk in a mammal at risk of suffering an adverse cardiac event, which effect is greater than the cardiac risk management effects achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first pharmaceutical composition comprising an amount of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and
15 a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

This invention is particularly directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition RA", of Composition R comprising amlodipine besylate.

20 This invention is more particularly directed to a first pharmaceutical composition of Composition RA wherein said second pharmaceutical composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

25 This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition S", for use with a second pharmaceutical composition for managing cardiac risk in a mammal at risk of suffering an adverse cardiac event, which effect is greater than the cardiac risk management effects achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first pharmaceutical composition
30 comprising an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

24
224

This invention is particularly directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition SA", of Composition S wherein said second pharmaceutical composition comprises amlodipine besylate.

5 This invention is more particularly directed to a first pharmaceutical composition of Composition S comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

This invention is also directed to a kit, hereinafter termed "Kit A", for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising:

- a. an amount of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a first unit dosage form;
- 10 b. an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a second unit dosage form; and
- c. container means for containing said first and second dosage forms.

15 This invention is particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AA", of Kit A comprising amlodipine besylate.

This invention is more particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AB", of Kit AA comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

20 This invention is still more particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AC", of Kit AB wherein said therapeutic effect is treatment of hypertension and hyperlipidemia.

This invention is still more particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AD", of Kit AB wherein said therapeutic effect is treatment of angina pectoris.

25 This invention is also particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AE", of Kit AB wherein said therapeutic effect is management of cardiac risk.

This invention is also particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AF", of Kit AB wherein said therapeutic effect is treatment of atherosclerosis.

30 This invention is still more particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AG", of Kit AF wherein said treatment of atherosclerosis slows the progression of atherosclerotic plaques.

This invention is further directed to a kit, hereinafter termed "Kit AH", of Kit AG wherein said progression of atherosclerotic plaques is slowed in coronary arteries.

76
25

Step 1 diet, as described above. Newly diagnosed subjects generally remain untreated until the test begins. These subjects are also placed on the NCEP ATP II Step 1 diet. After the four week wash out and diet stabilization period, subjects undergo the following baseline investigations: (1) blood pressure; (2) fasting; (3) lipid screen; (4) glucose tolerance test; (5) ECG; and (6) cardiac ultrasound. These tests are carried out using standard procedures well known to persons skilled in the art. The ECG and the cardiac ultrasound are generally used to measure the presence or absence of left ventricular hypertrophy.

After the baseline investigations are performed patients will be started on one of the following: (1) a fixed dose of amlodipine (about 2.5 to 10 mg); (2) a fixed dose of atorvastatin (about 10 to 80mg); or (3) the combination of the above doses of amlodipine and atorvastatin. It will be recognized by a skilled person that the free base form or other salt forms of amlodipine besylate or the free base form or other salt forms of atorvastatin calcium may be used in this invention. Calculation of the dosage amount for these other forms of atorvastatin calcium and amlodipine besylate is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved. Patients are kept on these doses and are asked to return in six to eight weeks so that the baseline evaluations can be repeated. At this time the new values are entered into the Framingham Risk equation to determine whether the subject has a lower, greater or no change in the risk of future cardiovascular event.

The above assays demonstrating the effectiveness of amlodipine or pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof and atorvastatin or pharmaceutically acceptable salts thereof in the treatment of angina pectoris, atherosclerosis, hypertension and hyperlipidemia together, and the management of cardiac risk, also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared between themselves and with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

The following dosage amounts and other dosage amounts set forth elsewhere in the specification and in the appendant claims are for an average human subject having a weight of about 65 kg to about 70 kg. The skilled practitioner will readily be able to determine the dosage amount required for a subject whose weight falls outside the 65 kg to 70 kg range, based upon the medical history of the subject and

27
226

the presence of diseases, e.g., diabetes, in the subject. All doses set forth herein, and in the appendant claims, are daily doses.

In general, in accordance with this invention, amlodipine besylate is generally administered in a dosage of about 2.5 mg to about 20 mg. Preferably, amlodipine besylate is administered in a dosage of about 5 mg to about 10 mg. It will be recognized by a skilled person that the free base form or other salt forms of amlodipine besylate may be used in this invention. Calculation of the dosage amount for these other forms of or the free base form or other salt forms of amlodipine besylate is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved.

In general, in accordance with this invention, atorvastatin is administered in a dosage of about 2.5 mg to about 160 mg. Preferably, atorvastatin is administered in a dosage of about 10 mg to about 80 mg. It will be recognized by a skilled person that the free base form or other salt forms of atorvastatin calcium may be used in this invention. Calculation of the dosage amount for these other forms of or the free base form or other salt forms of atorvastatin calcium is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved.

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered either individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are

INDICE DE AUTORES

PROF. DR. C. FAULI I TRILLO
Director y Coordinador

AROTEGUI TRENCHS. MONTSERRAT
Dra. en Farmacia. Prof. Titular de Farmacia Galénica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona.

AZEMAR SAZATORNIL. NURIA
Dra. en Ciencias Químicas. Investigadora del C. S. I. C.
Departamento de Tensioactivos.
Centro de Investigación y Desarrollo.
Barcelona.

BARBE ROCABERT. COLOMA
Dra. en Farmacia. Prof. Titular de Farmacia Galénica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona.

BEL PRIETO. ELVIRA
Dra. en Farmacia. Prof. Titular de Legislación Farmacéutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona.

BUSTAMANTE MARTÍNEZ. PILAR
Dra. en Farmacia. Prof. Titular de Farmacia Galénica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Alcalá de Henares.

228

utilizados como
disolución

AGENTES QUELANTES

- EDTA (dNa)
- 8-hidroxiquinolona
- Acido cítrico
- Acido tartárico
- Acido fosfónico
- Acido tiopropiónico

formas sólidas como comprimidos y grageas pueden sufrir un endurecimiento que impide la disgregación y liberación de los activos.

De fármacos en disolución, los factores que de alguna manera afectan a la solubilidad de fármacos pueden ser responsables de su precipitación en la temperatura, pérdidas por permeabilidad de los envases, pueden conseguir que se alcance el límite de solubilidad, con las consecuencias sobre la eficacia terapéutica.

En el estado de hidratación, la presencia o higroscopicidad, los excipientes o los excipientes pueden ganar moléculas de agua, lo fundamentalmente de la atmósfera ambiental, lo cual a veces produce cambios significativos en la dosificación, tiene especial importancia de gran actividad; así, en el caso de la penicilina pentahidratada, el agua corresponde al agua de cristalización, con lo cual en la forma eflorescente aumenta significativamente el principio activo. La siguiente tabla algunos ejemplos de eflorescentes e higroscópicos.

No existen normas generales para frenar las transformaciones de tipo físico, por lo cual únicamente se señalan medidas de estabilización en algunas situaciones concretas.

Para evitar o retrasar la sedimentación de fármacos en suspensiones se puede recurrir por ejemplo a una disminución en el tamaño de la partícula, a equilibrar las densidades de las sustancias que componen la suspensión o a incorporar sustancias viscosizantes, todos ellos aspectos fundamentales en la preparación de estas formulaciones. La ruptura de emulsiones se evita mediante la selección adecuada de los emulgentes fijando su concentración óptima. La higroscopicidad puede reducirse mediante la incorporación de adsorbentes como el óxido de silicio coloidal, trabajando en atmósfera de humedad controlada o recurriendo a su acondicionamiento en envases impermeables a la humedad.

La inestabilidad biológica surge como consecuencia de la posibilidad que tienen los fármacos y sus formulaciones de contaminarse con microorganismos de distinta procedencia (materias primas, aire ambiental, utillaje, etc.). Este problema se manifiesta fundamentalmente en formulaciones líquidas o semisólidas cuando contienen agua. Por otra parte, la contaminación puede verse favorecida por componentes de la formulación que constituyen un buen medio de cultivo, como almidón, gelatina, etc. Los microorganismos pueden ser responsables de la aparición de

turbidez, malos olores, enmohecimiento, gases e incluso productos de degradación como consecuencia, por ejemplo, de fenómenos de enranciamiento. Asimismo, aunque con menor frecuencia, esta contaminación puede producir infecciones por microorganismos patógenos o dar lugar a determinadas reacciones por productos metabólicos, como ocurre con las reacciones pirogénicas.

La medida más eficaz frente a los procesos de contaminación es la esterilización, exigencia prioritaria de los preparados parenterales, y un acondicionamiento adecuado. Los envases multidosis (colirios y pomadas oftálmicas) exigen la incorporación de conservantes con capacidad microbicida. La actividad de estos agentes está condicionada por factores tales como coeficiente de reparto, pH y temperatura. Los agentes conservantes más empleados en la industria farmacéutica son los fenoles, alcohol bencílico, metilparaben y propilparaben.

Aunque son numerosas las formulaciones que no exigen condiciones de esterilidad, es frecuente la adición de conservantes y en la actualidad cada vez se da mayor importancia al establecimiento de límites máximos de contaminación en formulaciones no estériles.

La mayoría de los procesos de degradación descritos se refieren a fármacos en disolución, aunque algunos de ellos se presentan también cuando el fármaco se encuentra al estado sólido o incorporado a formas tales co-

TABLA XIII	
Sustancias eflorescentes e higroscópicas	
SUSTANCIAS EFLORESCENTES	SUSTANCIAS HIGROSCÓPICAS
Sulfato de atropina	Sulfato de estreptomina
Cafeína	Acetato de fluorocortisona
Sulfato de morfina	Fenitoína sódica
Acido cítrico	Valproato sódico
Sulfato férrico	Neomicina
Sacarina sódica	Alcohol polivinílico
Carbonato sódico	Sorbitol

- La naturaleza de las soluciones aglutinantes. En general, se prefieren las de origen sintético, debido a la mala calidad biológica de las sustancias naturales.
- El modo de incorporación del aglutinante. Este se puede incorporar según muchos métodos. En seco, por mezcla con otros constituyentes, si se desea una compresión directa o doble compresión. En seco, después de añadir el solvente para activar su acción aglutinante. Se utiliza este procedimiento cuando las cantidades de agente aglutinante son muy importantes para la obtención de soluciones homogéneas o de viscosidad conveniente. En solución concentrada, tras adición del resto del solvente. Se emplea con el fin de adecuar la cantidad de solvente, con miras a disminuir el tiempo de secado. Y, en solución, a la concentración deseada. Es, con mucho, el método más utilizado y eficaz.

Los aglutinantes más comunes son el mucílago de almidón y la solución de gelatina. El almidón es un aglutinante bueno y popular, siendo incorporado como mucílago en agua. La gelatina es usada a menudo como aglutinante en los lozenges. Otro importante aglutinante es la polivinilpirrolidona, que siendo soluble tanto en agua como en alcohol, permite, además, la liberación de las sustancias activas de forma más rápida que ningún otro aglutinante. Entre otros aglutinantes menos comunes se incluyen a la gelatina hidrolizada, derivados del ácido algínico y derivados de la celulosa.

FABRICACION DE COMPRIMIDOS

Para la elaboración de comprimidos existen varios métodos cuya elección, junto a los dispositivos y aparatos a utilizar, está subordinada a la obtención de una forma de dosificación que cumpla los siguientes requisitos:

- Precisión en la dosificación del principio activo.
- Máxima estabilidad del mismo.
- Adecuada disponibilidad fisiológica de la sustancia medicamentosa contenida

en el comprimido, para máxima eficacia terapéutica.

El principio básico seguido en los procedimientos existentes para la fabricación de comprimidos es el mismo: las sustancias a comprimir, después de haber sido determinadas, tras alimentación a la prensa, compresión de la matriz, son expulsadas entre dos punzones. Seguidamente, la matriz compactada es expulsada fuera.

Para que todo ello ocurra es necesario que las partículas a comprimir posean las propiedades fundamentales:

- Suficiente fluidez para llenar las cámaras de compresión de forma homogénea y en un breve tiempo.
- Capacidad de unión entre sí para formar un compacto de adecuada resistencia, pero que, sin embargo, pueda ser hincado por los punzones y matriz.

Desgraciadamente pocas son las sustancias activas que poseen estas propiedades sin algún tratamiento previo.

Los procesos tecnológicos utilizados para la fabricación de comprimidos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Métodos por vía húmeda: Granulación por vía húmeda y procedimientos directos.
- Métodos por vía seca: Granulación por vía seca y compresión directa.

Inicialmente los métodos por vía húmeda fueron preferidos a los métodos por vía seca, ya que no requieren tanto gasto de mano de obra y equipos, además de eliminar las pérdidas de actividad de principios activos que son sensibles a la humedad y calor.

Granulación por vía húmeda

Es el método más clásico de elaboración de comprimidos, y está basado en promover la unión entre las partículas mediante una sustancia aglutinante, con objeto de incrementar el tamaño de la partícula y mejorar las propiedades de flujo. Todo ello se consigue mediante la granulación, operación que permite obtener un granulado, a partir de una mezcla homogénea de partículas.

en el comprimido.
... máxima eficacia terapéutica.

El principio básico según los procedimientos existentes para la fabricación de comprimidos es el mismo: las sustancias a comprimir, después de haber sido reducidas a polvo, se introducen en la matriz de la matriz, se comprime entre dos punzones. Seguidamente, la matriz es expulsada. Para que todo ello ocurra, es necesario que las partículas a comprimir posean ciertas propiedades fundamentales:

- Suficiente fluidez para que se mezclen homogéneamente en un breve tiempo las cámaras de compresión.
- Capacidad de unión entre ellas para formar un compacto de adecuada resistencia, pero que, sin embargo, se pueda romper al ser sometido a los punzones y muelles.

Desgraciadamente pocas sustancias poseen estas propiedades sin algún tratamiento previo.

Los procesos tecnológicos para la fabricación de comprimidos se dividen en dos grandes grupos:

- Métodos por vía húmeda: que consisten en la preparación de una pasta por vía húmeda y posterior compresión.
- Métodos por vía seca: que consisten en la preparación de una mezcla seca y posterior compresión.

Inicialmente los métodos por vía húmeda fueron preferidos a los métodos por vía seca, ya que no requieren tanto gasto de equipo, además de eliminar la actividad de principios activos sensibles a la humedad y calor.

Granulación por vía húmeda.

Es el método más clásico de elaboración de comprimidos, y está basado en la unión entre las partículas mediante una sustancia aglutinante, con objeto de incrementar el tamaño de la partícula y mejorar sus propiedades de flujo. Todo ello se consigue mediante la granulación, operación que consiste en obtener un granulado a partir de una mezcla homogénea de partículas.

En esta etapa del proceso, la sustancia activa es mezclada, si lo requiere, con los excipientes, entre los que se encuentran los aglutinantes, disgregantes, aglutinantes, correctores, con el fin de obtener una mezcla uniforme entre ellos. En la malaxadora, se procede a la granulación mediante la incorporación a la mezcla de una solución aglutinante; esta solución puede ser acuosa o bien, si el polvo presenta cierta inestabilidad, se utilizan disolventes anhidros como el metanol, isopropanol, metanol, acetona, etc.

En las primeras fases del proceso es importante tener en cuenta que tanto el tipo de malaxadora utilizada, como la naturaleza de la sustancia aglutinante o el tiempo de mezclado, tienen una influencia sobre las características del granulado y, por consiguiente, de las propiedades de flujo.

Una vez obtenida la masa, se procede a la granulación en sí, forzando ésta a través de una malla adecuada situado en la granuladora. La malla que con la granuladora oscilante, en la cual un motor hace oscilar unos ejes, se mueve en un plano horizontal para obligar a la masa a pasar a través de la malla de un tamiz, lo que provoca una elevada compactación, puesto que se obtienen unos granulados muy duros con una superficie relativamente lisa y con buenas propiedades de flujo.

El paso siguiente, la eliminación del agua o del disolvente empleado en el amasado, constituye el gran problema en la granulación húmeda, por qué añadir agua para posterior eliminación? La respuesta a esta pregunta queda justificada por la propia finalidad del proceso. La granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variable, en partículas de tamaño más grande, más parecidas, esféricas y de igual composición. Esta transformación permite, de una parte, mejorar el deslizamiento, y, de otra, evitar las consecuencias del fenómeno de segregación.

El secado es, pues, un proceso en el que se produce un cambio del agua de estado líquido a gaseoso, en condiciones tales que no afecten a la sustancia activa, señalando entre los factores que aceleran la desecación del granulado:

- Temperatura elevada.
- Humedad del aire relativamente baja.
- Fuerte circulación del aire.
- Pequeño espesor de la capa de granulado.
- Pequeño tamaño del granulado.
- Aerofilia de las sustancias.

Dentro de los varios sistemas utilizados para transmitir el calor a los granulados húmedos destaca el de convección y, dentro de éste, el método estático mediante estufas en las que el aire circula alrededor de bandejas donde se hallan depositados los granulados; sin embargo, no hay que olvidar la existencia de otros procedimientos basados en la conducción y en las radiaciones infrarrojas.

Una vez finalizada esta fase de desecación, el granulado se tamiza con el fin de reducir, al tiempo que homogeneizar, su tamaño ajustándolo al requerido para su posterior compresión.

El granulado obtenido es mezclado, si así lo requiere, con algunos excipientes tales como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, y se procede a su compresión.

Procedimientos especiales

Surgen en un intento de reducir los costos y mano de obra del proceso de granulación húmeda. Incluye otros procedimientos de obtención de granulados, en los cuales se combina el mojado de los polvos para formar el granulado con el secado de los mismos, y todo ello efectuado en el mismo aparato.

Un método es el *spray dryer* o nebulización, en el cual todos los componentes de la fórmula son suspendidos y/o disueltos en un vehículo apropiado según su naturaleza, representando los sólidos alrededor del 50-60% de la suspensión. Esta mezcla, en continua agitación para mantener una buena distribución, es bombeada a un atomizador, el cual hace incidir el material sobre una corriente de aire caliente. El calor elimina el líquido transportador y los sólidos caen al fondo del aparato como un granulado fino y esférico (10-

250 micras de diámetro), dependiendo este tamaño de la velocidad del atomizador y de la alimentación.

Una técnica parecida es por lecho fluido. Los materiales de la fórmula son introducidos en una cámara con un fino tornillo en su fondo, a través del cual se hace pasar una corriente de aire, ésta eleva el polvo y lo mezcla. El líquido aglutinante es introducido, entonces, por la parte superior en forma de *spray* y distribuido sobre los polvos por una corriente de aire turbulento. Una vez añadido todo el fluido, se procede al secado, manteniendo para ello el chorro de aire caliente.

La velocidad de adición del líquido, así como el volumen y temperatura del aire, deben regularse de tal forma que permitan la formación de los granulados, al mismo tiempo que su caída una vez han alcanzado el tamaño adecuado.

Lógicamente muchos son los factores que es necesario tener en cuenta durante este proceso. Para una formulación dada, existe una velocidad de pulverización óptima para la cual la distribución granulométrica es muy reducida, la fluidez de los granos la más elevada y la friabilidad la más pequeña.

Por otra parte, la presión del aire condiciona el tamaño de las gotículas de la solución ligante. Cuanto más débil es la presión, mayores son las gotas y mayor es el tamaño de los granulados. Existe, pues, una presión óptima de pulverización que no es la misma que la de la corriente de aire que recorre el aparato, ya que una presión excesiva es contraria a la fluidización y puede provocar remolinos y choques de los polvos contra las paredes.

Con respecto al aire de fluidización, una elevación de la temperatura proporciona granulados más finos y desmenuzables, debido a una evaporación más rápida de la solución ligante, y, por consiguiente, a una disminución del tiempo de secado y de la penetración de los polvos por el líquido ligante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una temperatura muy elevada podría en algunos casos provocar una nebulización del aglutinante, mientras que si es demasiado baja podría provocar la formación de aglomerados.

Estos métodos dinámicos, consistentes en mantener los granulados en suspensión y en

movimiento continuo en el chorro de corriente de aire caliente, presentan ventajas frente a los métodos estáticos utilizados en la granulación por *dry*. Dada la existencia de una gran superficie de intercambio, el agua se evapora rápidamente; además, el tiempo de secado es más corto (de 1 a 2 horas, frente a 4-6 horas), y, por consiguiente, se alcanza un eficaz efecto de mezcla y buena uniformidad de reparto, por ejemplo, de colorante. Sin embargo, no hay que olvidar la abrasiva debida al constante roce que altera la granulometría inicial del material, así como favorecer la aparición de cargas electrostáticas. Y, por otro lado, bien el proceso dinámico permite trabajar a temperaturas ligeramente inferiores a las requeridas por los procesos estáticos, lo que consigue beneficio en la estabilidad del principio activo, esta misma estabilidad se ve disminuida al ser mayor la probabilidad de que el aire entre en contacto con la materia a desecar.

Granulación por compresión

Este método es una alternativa de la granulación húmeda y se emplea para principios activos que son sensibles a la humedad y al calor. Consiste en crear unos aglomerados denominados lingotes, utilizando procesos de compresión, con el concurso en muchos casos de la máquina de comprimir, pero también de unos punzones grandes. Estos lingotes, por falta de peso y apariencia requeridos para el comprimido, son posteriormente desmenuzados con objeto de obtener una forma plana que fluye mucho más uniformemente en la mezcla pulverulenta inicial.

A veces, de los primeros lingotes no se obtienen granulados con las propiedades adecuadas para comprimir, por lo que son troceados y vueltos a comprimir, repitiendo la operación tantas veces como sea necesario antes de obtener los comprimidos definitivos. Otras veces, incluso, es necesario añadir un lubricante, pues la cantidad inicial ha quedado formando parte del propio granulado.

Este método utiliza menos equipo y espacio que la granulación por vía húmeda al tener que eliminar la necesidad de soluciones lig-

continuo en el seno de la mezcla, presentándose a los métodos de granulación por vía húmeda, la necesidad de una gran cantidad de agua se vaporiza, más, el tiempo de secado a 2 horas, frente al siguiente, se alcanza la mezcla y buena, por ejemplo, de no hay que olvidar el constante roce en la granulometría inicial, lo favorece la aperturas estáticas. Y, por otra parte, o dinámico permite, ligeramente inferiores, los procesos estáticos, beneficio en la estabilidad, o, esta misma estabilidad, el ser mayor la probabilidad de estar en contacto con la

por compresión

es una alternativa de la granulación y se emplea para producir comprimidos sensibles a la humedad, en crear unos aglomerados de lingotes, utilizando procesos de concurrencia en muchos casos de comprimir, pero en lingotes grandes. Estos lingotes y apariencia requeridos para ser posteriormente desmenuados o de obtener una forma granulada más uniformemente granulenta inicial. Los primeros lingotes no relacionados con las propiedades de comprimir, por lo que son trozos a comprimir, repitiendo tantas veces como sea necesario, los comprimidos definitivos, incluso, es necesario añadir más, pues la cantidad inicial ha que, por parte del propio granulado, lo utiliza menos equipo y espacio, la necesidad de soluciones lig

... es importante señalar que se deberá usar la presión suficiente para compactar la masa, ya que una tendencia a una presión excesiva en un intento de compactar el compacto sólo conduce a frustración en la finalidad del mismo, crear por lo tanto las suficientes uniones entre las partículas para que éstas puedan ser compri-

Compresión directa

Como ya se ha indicado ya que desde un punto de vista elemental, el comprimido consiste en la compactación de uno o varios principios activos en porciones cuyos pesos correspondan a la dosis terapéutica de los mismos. La realidad es que existen pocas sustancias que pueden ser comprimidas directamente; además, la compresión de una sustancia podría posteriormente no disgregarse, lo implicaría la necesidad de utilizar otras sustancias, las cuales podrían interferir en la absorción de la sustancia activa, minimizando la utilidad de este método. Por otra parte, muchas sustancias activas poseen una cohesión interparticular relativamente débil o están recubiertas de una película de gases adsorbidos que tienden a dificultar la compresión. Y, finalmente, en muchas sustancias activas la dosis terapéutica es tan pequeña que al principio no estaría indicada la compresión directa, o ésta sería antieconómica.

Podríamos, pues, resumir que para lograr la compresión directa de una mezcla de sustancias sin tratamiento previo especial, se deben cumplir perfectamente estas dos premisas:

- Una propiedad de flujo y deslizamiento que permitan un correcto y regular llenado de la cámara de compresión.
- Una compactibilidad, es decir, una facultad de aceptar la energía desarrollada por la máquina de comprimir, que permita la creación y mantenimiento de fuerzas de unión entre sus partículas.

Salvo en un número bastante reducido de casos, como ya hemos indicado anteriormente, en la práctica no se dispone de mezclas de sustancias que, intrínsecamente, posean unas propiedades de deslizamiento y compactabili-

dad tales que permitan la obtención de comprimidos directamente. Es posible, sin embargo, en determinadas circunstancias corregir positivamente estas propiedades adicionando los denominados ligantes en seco, que, en la mayoría de los casos, no son más que los utilizados en la obtención de los granulados por vía húmeda, los cuales permiten mejorar la compactibilidad de los polvos. Por su parte, un deficiente deslizamiento puede mejorarse mediante la incorporación de reguladores de flujo, si bien de nada servirían si la dificultad del deslizamiento estuviera en un valor más bien bajo de la densidad de la mezcla de polvos.

En la actualidad la gran promesa de este método está ligada al descubrimiento de unos nuevos diluyentes para compresión directa, los cuales, como su nombre indica, pueden ya comprimirse intrínseca y directamente proporcionando unos comprimidos de buena calidad sin ningún tratamiento previo. Así, el diluyente puede ser mezclado con la sustancia activa sin una significativa reducción de sus propiedades compresionales. Por otra parte, ya que la cantidad de sustancia medicamentosa que puede ser incorporada en ellos es limitada, este procedimiento ofrece grandes perspectivas en el caso de sustancias muy potentes donde sólo unos cuantos miligramos de ella estarán presentes en cada comprimido.

Todo lo anteriormente expuesto justifica que si bien en su principio el término compresión directa era usado para identificar la compresión de un compuesto cristalino solo, sin la adición de ninguna otra sustancia, en la actualidad se usa para definir el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda o seca.

Lógicamente las ventajas son obvias. Desde un punto de vista técnico, la ventaja de la compresión sobre los otros medios de producción resulta ser de carácter intuitivo.



231

AA

3286

77

NOTARIA

SE

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

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

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

T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 : Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la cédula de ciudadanía número 14.465.55 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

registral y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3 de Cali

09 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTIDOS

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.

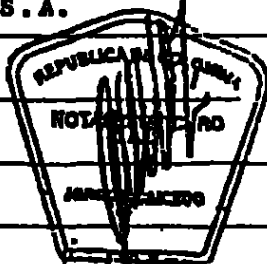
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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 corrigió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

CC-11831951

232

FECHA: JUEVES 18 AGOSTO 2006 11:30:30

REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S A
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : --C 23 7 39
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: --C 23 7 39
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL - NRO. 7049 - 4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULIO DE 1957
AFILIADO

NIT : 890300466-5

CERTIFICA

CERTIFICA

Como Notario Veniente del Circulo de
Notaria, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia

09 AGO 2006

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DE 1970 NOTARIA SEGUNDA DE CALI
, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DE 1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO
IX, 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 AGOSTO DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA
EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DE 1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX, LA
SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES EN SOCIEDAD ANÓNIMA BAJO
EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A

CERTIFICA

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 4075	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	16922	
E.P. 5719	26/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	17242	
E.P. 5507	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	17529	
E.P. 3124	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18365	
E.P. 3325	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	18366	
E.P. 5726	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	19258	

E.P. 2311	07/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	19368
E.P. 2790	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22616
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	22617
E.P. 6365	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962	23439
E.P. 1383	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962	23850
E.P. 3396	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963	26016
E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964	27107
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964	27181
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27681
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964	27682
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964	28591
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965	29569
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966	31623
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966	32757
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967	33009
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967	34591
E.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967	35082
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968	37141
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969	37615
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969	39341
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970	41379
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971	44154
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971	44367
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971	44716
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973	5505 IX
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974	7636 IX
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975	11772 IX
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975	12441 IX
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976	15581 IX
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980	41529 IX
E.P. 779	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982	54655 IX
E.P. 4324	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983	61172 IX
E.P. 1269	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986	83730 IX
E.P. 5089	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986	87933 IX
E.P. 7064	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2552 IX
E.P. 7065	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987	2553 IX
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989	20225 IX
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989	22250 IX
E.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	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000	6381 IX
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004	8542 IX

CERTIFICA

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS

11831952

DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA, LA ENAJENACION O LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD LABRADOS 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.

CERTIFICA

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

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

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

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

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD. G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTIGRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

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

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

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

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

CERTIFICA

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI APARICIO

ccc11831953

234

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 38 DEL 03 DE FEBRERO DE 1992
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 05 DE JUNIO DE 1992 No. 54016 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 52 DEL 26 DE MARZO DE 1999
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 10 DE MAYO DE 1999 No. 3193 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 54 DEL 31 DE MARZO DE 2000
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 24 DE MAYO DE 2000 No. 3622 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

TERCER RENGLON
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ
C.C.17108621

CUARTO RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

QUINTO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SUPLENTES

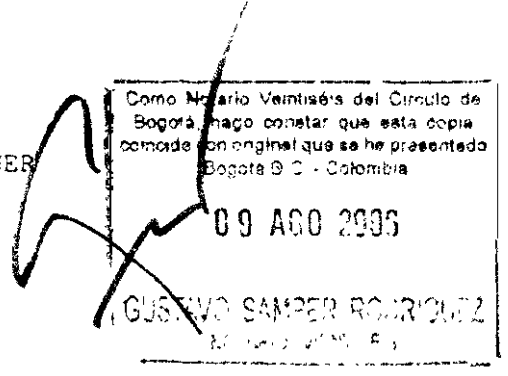
PRIMER RENGLON
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

SEGUNDO RENGLON
VICTOR RICARDO ROSA GARCIA
C.C.6811102

TERCER RENGLON
CARLOS ALBERTO JIMENEZ COLLAZOS
C.C.16702695

CUARTO RENGLON
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

QUINTO RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ



CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARZO DE 2003
 ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
 INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
 DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
 NIT.860005813

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004
 ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
 INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
 LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES
 C.C.6106227

REVISOR FISCAL SUPLENTE
 JESUS DARIO LOPEZ CASELLA
 C.C.16789097

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULIO DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULIO DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO

235
ccc11831954

ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS NACIONALES CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2719 DEL 15 DE JULIO DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE AGOSTO DE 1999 BAJO EL NRO. 323 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 05 DE OCTUBRE DE 1999 BAJO EL NRO. 356 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

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

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORGUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y

NAYES TENI... DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2873 DEL 10 DE JULIO DE 2001 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE SEPTIEMBRE DE 2001 BAJO EL NRO. 213 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO 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: lo.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE

CCC11831955

DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL QUE LA EMPRESA CONSTITUYA O CONSTITUYA EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHS 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 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 309 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 300 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LA SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 310 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 301 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA

ccc11831956

REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 308 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE MARZO DE 2002 BAJO EL NRO. 318 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR...

A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO 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 INCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL PRESENTE PODER SI LO ESTIMARE CONVENIENTE Y EN CASO NECESARIO REVOCAR DICHAS SUSTITUCIONES. PUDIENDO ATENDER ASI MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENERE DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACION DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRAMITES Y 3) EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O SU REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DICIEMBRE DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA

ccc11831957

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

NUMERO DE ACCIONES: 54,100,000

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL SUSCRITO: \$27,123,804,000

NUMERO DE ACCIONES: 54,247,603

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL PAGADO: \$27,123,804,000

NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608

VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA

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

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A. DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

UBICADO EN: --C 23 39 DE CALI

RENOVO : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

UBICADO EN: --K 7 22 122 DE CALI

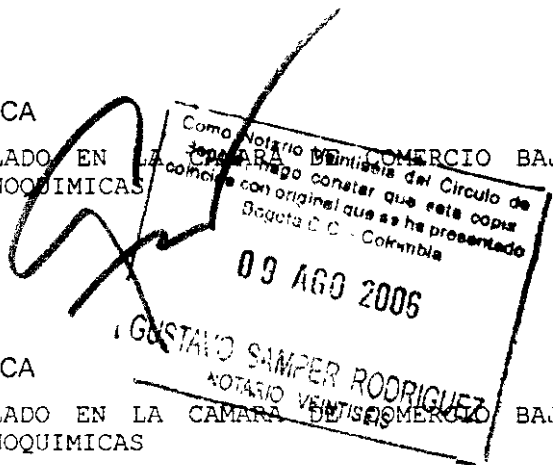
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992

RENOVO : POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

UBICADO EN: --C 23 4 66 DE CALI



FECHA MATRICULA: 22 DE ABRIL DE 1992
 RENOVACION: POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
 NRO. 606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
 UBICADO EN: ---CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
 FECHA MATRICULA: 14 DE ABRIL DE 2003
 RENOVACION: POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
 NRO. 606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
 UBICADO EN: ---CL. 15 # 30 - 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
 FECHA MATRICULA: 14 DE ABRIL DE 2003
 RENOVACION: POR EL AÑO 2005

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DE 2005

CERTIFICA

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

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

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

DADO EN CALI A LOS 18 DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO 2005 HORA: 12:29:57

EL SECRETARIO

Claudia Villaseca



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte
Apoderado

Oficio N°: 11075

ASUNTO:

Radicación PCT N°	05-124314
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	010

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 Reinaldo Pinilla Moreno, en su calidad de apoderado de Procaps 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
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

29-SET. 2006

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

202021

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte
Apoderado

Oficio N°: 11076

ASUNTO:	Radicación PCT N°	05-124314
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	031

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 Tecnoquímicas 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
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

29 SET. 2006

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

202021