

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados

☐ Marcas de Productos o Servicios

☐ Marca Colectiva

☐ Marca de Certificación

☐ Lema Comercial

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 05-124.741

Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

Apoderado: CARLOS R. OLARTE

Título de la nueva creación o denominación del signo:
"COMPOSICIONES ESTABLES DE ATORVASTATINA PREPARADAS
CON GRANULACIÓN EN HÚMEDO".

Gaceta: 565 de 30-06-2006 Página 500– Número de Publicación 230

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.☐ C.E.☐ NIT☒ 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.☒ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Número: 79'152.473 de Usaquéen TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal:

Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los articulos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser suceptibles 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. 06-75,208
06-75,209

(Oposición) Fecha Sept. 28 de 2006
(Prórroga) Fecha Sept. 28 de 2006

6

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☒

Poderes, si fuere el caso

☐

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☐

Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

☒

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

AA 328673
NOTARIA TERCERA
195



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

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

Como Notario verificado en Bogotá, hago constar que esta copia es un original que se ha presentado en Bogotá, D.C., Colombia.
09 AGO 2006

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

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

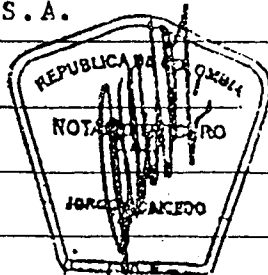
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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

91 *Juan m. Barberi*

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

ccc11831951

196

FECHA: JUEVES 18 AGOSTO 2005 12:30:36

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

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

CERTIFICA

09 AGO 2006

CERTIFICA

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ

JE 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. 16527 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

UE 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. 5718	28/11/1957	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. 2374	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	19368	
E.P. 2793	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	23489	
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 BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, 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 BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, 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

ccc11831952

DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARIAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

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 SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

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

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

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

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; 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

C.C.14434582

ccc11831953

198

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 (RON) _NOMBRADO (S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

EGUNDO 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

SUPLENTE

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

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

09 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

C.C.31170896

CERTIFICA

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

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
 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 (RON) 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

ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS 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 OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA 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 OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y

PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE 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. 16.) 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 VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS 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

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

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: 54,400,000

VALOR NOMINAL: \$500

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

NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608

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 BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, 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 MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA

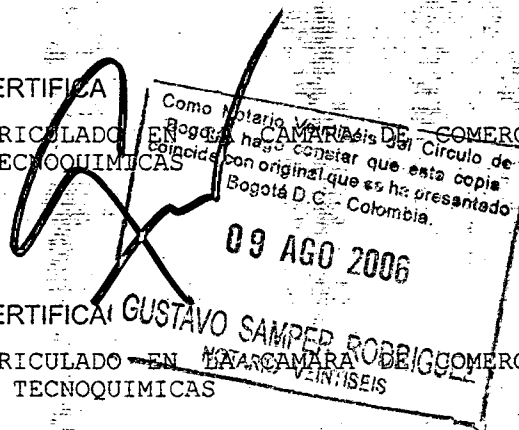
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: --C 23 4 39 DE CALI
RENOVO POR EL AÑO 2005

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
 RENOV : 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
 RENOV : 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
 RENOV : 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

Alfonso Villaseca



1034

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE 05-124-741

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones estables de atorvastatina preparadas con granulación en húmedo"

PUBLICACIÓN: Gaceta 565 de 30 de junio de 2006, número de publicación 230

PRIORIDAD : US 60/478,119 de Junio 12 de 2003

SOLICITANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ 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 **05-124-741**, 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 de atorvastatina granulada en húmeda con menos de aproximadamente 5% en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino-térreo, que comprende: a) atorvastatina en forma algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina o sus sales farmacéuticamente aceptables; y b) un desintegrante o una combinación de desintegrantes, en donde dicha composición granulada en húmedo, contiene no más de aproximadamente 3% de lactona, así como los métodos de preparación, los métodos de tratamiento, la composición farmacéutica granulada en húmedo que comprende atorvastatina o una sal del mismo en combinación con al menos otro fármaco y los kits, revelado en la solicitud 05-124-741, **carece de novedad y de nivel inventivo** a la luz de 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 se aprecia, las reivindicaciones 1, 3 y 15 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 amorfa (desordenada) o cristalina o mezcla de las dos o una de sales farmacéuticamente aceptables. 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 son incluidas indistintamente dentro de la formulación.

- 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.

De igual forma, la US 5,686,104 en la parte descriptiva, y la reivindicación 15, señalan un método para la preparación mediante granulación húmeda de la composición farmacéutica de atorvastatina estabilizada con una sal de metal alcalinotérreo que comprende:

14
200

US 5,686,104	CO 05-124-741
Reiv 15: a) moler un exceso del fármaco CI-981 hemiacético; b) Disolver al menos un aditivo aglutinante en una solución acuosa surfactante; c) Mezclar el fármaco molido con al menos una sal de un metal alcalinotérreo, y al menos un diluyente y la mitad de la cantidad de un desintegrante en un mezclador rotatorio equipado con un dispositivo cortador; d) Granular la mezcla obtenida en el paso c) con la solución acuosa aglutinante/surfactante del paso b) en forma gradual en el cortador equipado en el mezclador; e) Secar el granulado en la noche a 50°C; f) Tamizar el granulado; g) La mezcla tamizada se mezcla con la parte restante de desintegrante; h) mezclar separadamente una alícuota del fármaco mezclado del paso g) con estearato de magnesio, tamizar, devolver a la mezcla del paso g) y mezclar esta parte con la mezcla entera del fármaco; y las alícuotas del paso h) se comprimen en tabletas.	Reiv 9: a) combinar atorvastatina o una de sus sales con un desintegrante o combinaciones de desintegrantes y opcionalmente otros excipientes; b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa a) bajo cizallamiento para generar gránulos; c) opcionalmente, moler o tamizar dichos gránulos húmedos; d) secar dichos gránulos; e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos; f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes; y g) opcionalmente conformar la composición en formas de dosis unitaria.

Como se puede observar, en ambos casos tenemos que el proceso en general es el mismo puesto que en uno y otro:

- ✓ Se mezcla atorvastatina con un metal alcalino térreo, desintegrante, y otros excipientes;
- ✓ La granulación se obtiene mediante la adición de una solución acuosa a la mezcla del fármaco/excipientes cuando son sometidos al "corte" o al "cizallamiento";
- ✓ Los gránulos se secan;
- ✓ Los gránulos se tamizan;
- ✓ Los gránulos son mezclados con otros excipientes;
- ✓ Y finalmente dichos gránulos conforman una composición en forma de dosis unitaria como por ejemplo tabletas.

Queda entonces demostrado hasta este punto, que el método sugerido en la solicitud colombiana en trámite y en especial en el capítulo reivindicatorio no es más que un método de granulación por vía húmeda ampliamente divulgado en el estado del arte, en consecuencia, es necesario concluir que la caracterización en función de dicho método de granulación carece por completo de Nivel Inventivo, y aún de Novedad.

- La publicación europea EP 1226 818 de título "Pharmaceutical dosage forms with enhanced cohesive and compressibility properties", publicada el **31-07-2002** y con prioridad de **26-01-2001**, -anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana en trámite-, revela métodos para preparar formas de dosificación farmacéuticas caracterizados por comprender la formación de un primer gránulo con un agente volatilizable farmacéuticamente aceptable y un ingrediente activo por un método de granulación, seleccionado de granulación húmeda o granulación seca, y la volatilización del agente volatilizable del primer gránulo para formar un segundo gránulo y comprimir este segundo gránulo para formar un dispositivo comprimido. Por lo expuesto es necesario concluir lo siguiente:

- ✓ Tanto la solicitud en trámite como la anterioridad citada revelan métodos de preparación de composiciones farmacéuticas a través de granulación húmeda.
- ✓ En ambos casos, el principio activo es atorvastatina y puede ser administrado por vía oral. El párrafo 0036 de la publicación europea revela que el principio activo de la invención puede ser administrado por vía oral, rectal o vaginal y que el mismo puede ser seleccionado de agentes antifúngicos como fluconazol, aliviadores del dolor como acetaminofen, ácido acetilsalicílico; antihistaminas, descongestionantes, antibióticos, agentes reductores del colesterol como atorvastatina cálcica, entre otros.
- ✓ En uno y otro caso, se usa un agente volátil o volatilizable y posteriormente el granulado se somete a secado. Esto se evidencia en el párrafo 0044 de la publicación europea, en donde se describe que la volatilización del agente volatilizable puede ser llevada a cabo durante

y junto con el secado de los gránulos, o después de que los gránulos se han formado y secado.

- ✓ Las dos solicitudes contemplan un método de granulación húmeda con etapas o pasos similares y la inclusión de un agente volátil: Según consignado en el párrafo 0049 de la publicación europea comprende la mezcla de los componentes intragranulares (entre los que se encuentra el principio activo y el agente volatilizable en forma sólida o líquida-según memoria descriptiva); los gránulos húmedos son hechos con contenido de agua del 25%; se mezclan; se secan en la noche con aire caliente a 60°C; el paso de secado sirve para volatilizar el agente volatilizable (bicarbonato de amonio); luego los gránulos secos son pasados a través de un molino; luego se mezclan con los componentes extragranulares; y por último se comprimen.

Y la reivindicación 11 de solicitud colombiana revela un método de preparación de una composición de atorvastatina granulada en húmedo que comprende combinar atorvastatina y uno o más excipientes; añadir bajo cizallamiento, una cantidad suficiente de una solución de una base volátil (puede ser hidróxido de amonio, hidróxidos de tetraalquilamonio, secundarias y terciarias alquil y aril aminas, dietanolamina, monoetanolamina-según memoria descriptiva) disuelta en agua, isopropanol o etanol para generar gránulos; opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos; secar; opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos; opcionalmente mezclar con otros excipientes; y opcionalmente conformar dicha composición en formas de dosificación unitaria (como tabletas).

- La solicitud internacional WO 01/76566 de título "Stable pharmaceutical compositions containing 7-substituted-3,5-dihydroxyheptanoic acids or 7-substituted-3,5-dihydroxyheptenoic acid", publicada el 18-10-2001 y con prioridad de 10-04-2000, -anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana en trámite-, en el ejemplo 8, página 24, revela una composición que contiene Atorvastatina cálcica en forma de tabletas de 10mg, la cual es obtenida y según la lectura de las líneas 18 a 20, por medio de granulación húmeda ya que la atorvastatina y excipientes tales como crospovidona, lactosa monohidrato y povidona fueron premezcladas y granuladas usando una

solución de alcoholica de polisorbato 80, luego se molio el granulado y se comprimieron posteriormente. En consecuencia las reivindicaciones 1, 4 y 5 de la solicitud en trámite carecen de novedad y/o nivel inventivo puesto que en ellas (y en comparación con la anterioridad citada), se revela una composición farmacéutica que contiene atorvastatina, que es obtenida por granulación húmeda y que puede estar en forma de dosis unitaria como es un comprimido o una cápsula.

- La patente americana US 6,242,003 titulada "Organic compounds", presentada el 06-05-2001 y con prioridad de 13-04-2000 -anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana en trámite-, revela composiciones farmacéuticas para administración oral que bien puede contener fluvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA como simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina y cerivastatina y que pueden ser obtenidas por procesos que involucran granulación húmeda: *"Oral dosage forms according to the invention may be manufactured according to any of the procedures known in the art. In the case of tablets they may be formed by a process which forms another aspect of this invention and which comprises the step of an aqueous highshear granulation of the active agent and the tableting excipients. Granules are produced in a manner known per se, for example using aqueous granulation methods known for the production of "built-up" granules or "broken-down" granules."*
"Depending on the method used, the granulation mass may be in the form of a premix or may be obtained by mixing the active ingredient into one or more excipients or mixing the excipients into the active ingredient. The wet granules are preferably dried, for example in the described manner by spray drying or in a fluidised bed. Compression to form tablet cores may be carried out in conventional tableting machines, for example EK-0 Korsch eccentric tableting machines."

Nuevamente es evidente la anticipación en el estado del arte tanto de la composición farmacéutica como del método de preparación de la misma revelado en las reivindicaciones 1, 4 a 7 y 9 de la solicitud colombiana en trámite.

- Otro punto que debe considerarse es que la solicitud pretende el patentamiento de un método de tratamiento (ver reivindicación 13) 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 lo seres humanos o animales”.
- Por último cabe decir que el kit revelado en la reivindicación 14 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 angina pectoris, aterosclerosis y manejo del riesgo cardíaco, que comprende una formulación conformada por 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, una cantidad de atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda unidad de forma de dosificación y un contenedor para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

La existencia de las anteriores explicadas en este documento, tanto en forma individual como combinada, anticipan por completo el objeto ahora reivindicado y deben llevar a la negación de la solicitud en curso en todas sus reivindicaciones.

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:

19
211

- Publicación internacional WO 02/072073 A1 de septiembre 19 de 2002, páginas 3, 6, 12 y reivindicaciones.
- Patente estadounidense US 5,686,104 de noviembre 11 de 1997, columnas 3 y 9, reivindicación 15.
- Publicación europea EP 1226 818 de julio 31 de 2002, páginas 4 a 6 y y reivindicaciones.
- Solicitud internacional WO 01/76566 de noviembre 18 de 2001, página 24.
- Patente estadounidense US 6,242,003 de mayo 6 de 2001, columna 6 y 7.

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. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. 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.

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

(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 Classification⁷: **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.D. [SI/SI];** Legal Affairs and Industrial Property,
Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KERC, Janez**
[SI/SI]; Trebinjska 7, 1000 Ljubljana (SI). **MATEJA,**
Salobir [SI/SI]; ul. 28. Maja 9, 1000 Ljubljana (SI).
BAVEC, Sasa [SI/SI]; Mekinceva 15, 1000 Ljubljana (SI).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, 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, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, 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,
NE, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/072073 A2

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

(57) Abstract: Atorvastatin calcium, the substance known by the chemical name (R-(R*,R*))-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihy-
droxy-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.

23
25

non-ionic surfactants such as different poloxamers (polyoxyethylene and polyoxypropylene copolymers), natural or synthesized lecithins, esters of sorbitant and fatty acids (such as Span® (Atlas Chemie)), esters of 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 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 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 alkalising or buffering substance, a disintegrating agent 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 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 alkalising or buffering substance, a disintegrating agent and if required a surfactant and other conventional

Claims:

1. Atorvastatin calcium in a pharmaceutical form of an aqueous solution having a pH equal to or greater than the pK_a+1 of atorvastatin calcium.
- 5 2. A composition comprising atorvastatin calcium providing a pH equal to or greater than the pK_a+1 of atorvastatin calcium to an aqueous solution thereof.
3. The composition according to claim 2 comprising further a pH adjusting substance.
- 10 4. The composition according to claim 3 wherein the pH adjusting substance increases the pH of an aqueous solution equal to or greater than the pK_a+1 of atorvastatin calcium.
5. The composition according to any of the claims 2 to 4 wherein the pH is adjusted to 6 or more.
- 15 6. The composition according to any of the claims 2 to 5, wherein the pH adjusting substance is at least one substance selected from alkalising and buffering substances.
7. A pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium as active ingredient,
20 **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,
25 wherein the atorvastatin calcium is present in the formulation in different physical forms.

- 25
217
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.
- 20 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.

26
2/8

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.
- 5 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 tris(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 alkalising 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 mixture in
30 administrable form.

2A
219

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
5 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
- 10 (g) further processing including tritulating 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:

- 15 (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
20 of fillers, binders, disintegrants, alkalising 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 acidic environment to a pH equal to or greater than $pK_a \pm 1$ 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.

5 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
10 any of the claims 21 to 29 for the treatment of hypercholesterolemia and hyperlipidemia.

United States Patent [19]

[11] Patent Number: 5,686,104

Mills et al.

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

[34] STABLE ORAL CI-981 FORMULATION AND PROCESS OF PREPARING SAME

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

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

[21] Appl. No.: 246,919

[22] Filed: May 20, 1994

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 5,708, Jan. 19, 1993, abandoned.

[51] Int. CL.⁵ A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 47/02

[52] U.S. Cl. 424/451; 424/465; 424/683; 424/692; 424/693; 424/715; 424/489; 514/824

[58] Field of Search 424/451, 454, 424/465, 715, 683, 692, 693; 514/824

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,681,893	7/1987	Roth		514/422
5,030,447	7/1991	Mills et al.		514/422

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

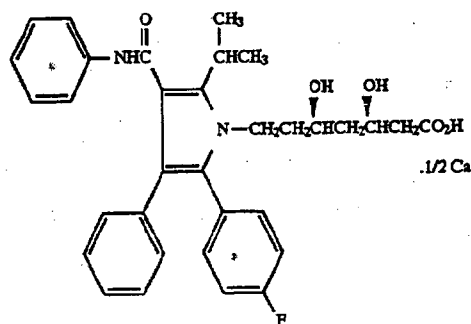
409281A1 1/1991 European Pat. Off.

Primary Examiner—Edward J. Webman

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 Hemi-Calcium, of formula (IA)



with effective amounts of calcium carbonate. A method for preparing a CI-981 stabilizing composition is described.

22 Claims, No Drawings

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 pyrrol-1-yl)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 therefor. The free acid can be prepared by hydrolysis of the lactone form or by treatment of the salt with cationic exchange resin (H⁺ resin) 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.

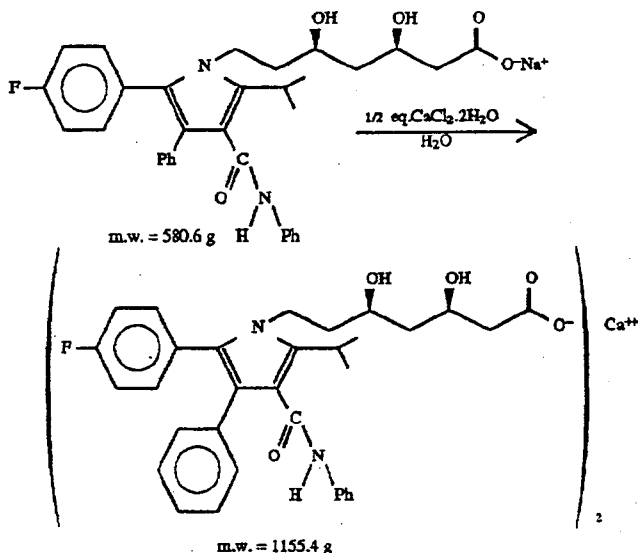
The preferred compounds according to the present invention, especially the compound CI-981 or [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt, inhibit the biosynthesis of cholesterol as measured in the 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-¹⁴C-acetate into nonsaponifiable 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 IC₅₀ 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 (micromoles/liter)
[R-(R*,R*)] isomer (CI-981 Hemi-Calcium)	0.0044
[S-(R*,R*)] isomer	0.44
Racemate	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-

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 metabisulfate, 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.

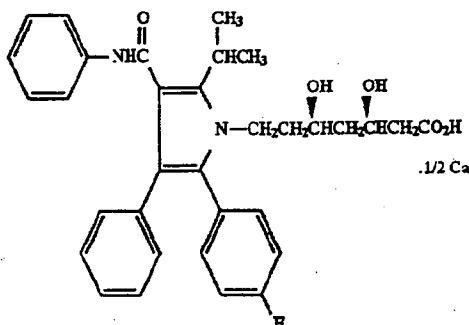
The basic excipient, calcium carbonate, has been found to provide effective control of the microenvironment of the composition. Further to the present invention, microcrystalline cellulose and hydrous lactose are applied as suitable diluents. In addition, the inventive composition contains a suitable 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, driers, 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-

15. A method for preparing a stabilized pharmaceutical composition formulated for peroral therapy of hypercholesterolemia or hyperlipidemia comprising:

- (a) milling an excess of the drug, CI-981 Hemi-Calcium of the formula IA:



- (b) dissolving at least one binder additive in aqueous surfactant solution;
- (c) blending the milled drug with at least one drug-stabilizing alkaline earth metal salt additive and at least one diluent additive ingredient with the drug-stabilizing additive and one half of a disintegrant additive in a rotary mixing vessel equipped with a chopping device;
- (d) granulating the blended drug mixture of step (c) with the surfactant/binder solution of step (b) in gradual increments in the chopper equipped mixing vessel;
- (e) drying the granulated drug mixture overnight at about 50° C.;
- (f) sieving the dried granulated drug mixture;
- (g) tumble blending the sieved drug mixture with the remaining amount of the disintegrant additive;
- (h) mixing separately an aliquot of the step (g) drug mixture with magnesium stearate, sieving same, and returning same to the drug mixture of step (g) and tumble blending the entire drug mixture; and compressing aliquots of the step (h) drug mixture into tablets.
16. The method claimed in claim 15, wherein in step (c) the drug stabilizing additive comprises a basic inorganic salt of calcium or magnesium.
17. The method claimed in claim 15, wherein in step (b) the binder additive comprises methyl cellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinylalcohol or starch; and the surfactant comprises Tween 80 or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer.
18. The method of claim 15 wherein in step (c) the disintegrant additive comprises croscarmellose sodium, carboxymethyl cellulose calcium or starch.

19. The method claimed in claim 15 wherein in step (c) the diluent additive is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, hydrous lactose, corn starch, sucrose, silicic anhydride and mixtures thereof.

20. The method claimed in claim 15 wherein the diluent additive is at least one polysaccharide.

21. A peroral pharmaceutical composition for treating hypercholesterolemia comprising an effective, cholesterol synthesis inhibitory amount of 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; stabilized by calcium carbonate, and comprising by weight of the total solid composition at least one binder selected from the group consisting of methyl cellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinylalcohol, starch, and hydroxymethylcellulose comprising by weight between about 0.5% and about 6%;

at least one diluent selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, hydrous lactose, cornstarch, sucrose, and silicic anhydride comprising by weight between about 1% and about 80%;

at least one disintegrant selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, croscarmellose and starch comprising by weight between about 1% and about 15%;

at least one surfactant selected from the group consisting of polyoxyethylene sorbitan and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer comprising by weight between about 0.1% and about 4%;

at least one lubricant selected from the group consisting of magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, and talc comprising by weight between about 0.25% and about 2%;

and optionally at least one antioxidant selected from the group consisting of butylated hydroxyanisole, sodium ascorbate, butylated hydroxytoluene, sodium metabisulfate, malic acid, citric acid, and ascorbic acid comprising by weight up to about 3%, in a dosage of solid enantiomer ranging from about 0.1 to about 8.0 mg/kg body weight per day.

22. A method of treating hypercholesterolemia or hyperlipidemia comprising a therapeutically effective unit dosage of the peroral pharmaceutical composition of claim 21 in the form of tablets or capsules.

* * * * *

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 226 818 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
31.07.2002 Bulletin 2002/31

(51) Int Cl.7: A61K 9/00, A61K 9/16,
A61K 9/20

(21) Application number: 02250201.7

(22) Date of filing: 11.01.2002

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 26.01.2001 US 264378 P

(71) Applicant: Pfizer Products Inc.
Groton, Connecticut 06340 (US)

(72) Inventor: Vendola, Thomas Anthony
Groton, Connecticut 06340 (US)

(74) Representative: Hayles, James Richard et al
Pfizer Limited,
Patents Department,
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)

(54) Pharmaceutical dosage forms with enhanced cohesive and compressibility properties

(57) Methods and granules for preparing pharmaceutical dosage forms that are formed by compression and other compressed devices having enhanced cohesive and compressibility properties. The method comprises forming a first granule comprising a solid pharmaceutically acceptable volatilizable agent and an ac-

tive ingredient, volatilizing the solid volatilizable agent from the first granule to form a second granule and compressing the second granule to form a compressed device.

EP 1 226 818 A1

34
220

are liquid at ambient temperature, but which can be sublimed from their solid or crystalline state, are also suitable volatilizable agents. Other volatilizable agents will be apparent to those skilled in the art.

[0028] The volatilizable agent is incorporated into the pharmaceutical mixture before, during or at the end of mixing of the ingredients of the pharmaceutical dosage form and prior to compression of the ingredients into a tablet-like device. For example, the volatilizable agent can be combined with all or some of the ingredients and then mixed to form the pharmaceutical mixture in the form of granules that will be compressed into tablets. Alternatively, the ingredients are mixed without the volatilizable agent, which is added at the very end of the mixing process.

[0029] A correlation is observed between tablet hardness and the degree of intimacy in the mixture between the volatilizable agent and the other ingredients of a pharmaceutical composition. As the intimacy of the mixture is increased, so does the hardness of the tablet increase. Therefore, it is preferable that the pharmaceutical mixture be prepared such that the intimacy in the mixture between the volatilizable agent and the other ingredients of the pharmaceutical formulation is enhanced.

[0030] For volatilizable agents that are incorporated as solids, increased intimacy may be achieved by reducing the particle size of the agent. A reduced particle size may be obtained by screening the agent through a wire mesh or through milling.

[0031] Greater intimacy may also be achieved by incorporating the agent in a liquid as a suspension or solution before applying it to the pharmaceutical composition. Figure 3 in the Experimental Procedures exemplifies the increase in tablet hardness resulting from increasing the mixture intimacy between a volatilizable agent and the other components of a pharmaceutical mixture.

[0032] The quantity of volatilizable agent that is effective to improve tablet cohesiveness and compressibility is between about one percent and about 40 percent by weight of the total pharmaceutical composition, and preferably between about five percent and about 20 percent of the total composition.

[0033] In addition to the active pharmaceutical ingredients and volatilizable agents, any of a number of excipients may be used in pharmaceutical compositions of this invention. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition 1995 provides a number of excipients that are well known by those skilled in the art. The selection of excipients will depend on the properties that are to be imparted to the dosage form and the properties possessed by the active pharmaceutical ingredient.

[0034] For example, a compressive agent may, if necessary, be used to impart additional compressibility and/or cohesiveness to the materials of a dosage form or compressed device. Examples of compressive agents include starch, sucrose, mannitol, dextrose, lactose, dicalcium phosphate, and cellulosic materials, including carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxypropylcellulose (HPC), microcrystalline cellulose (MCC), such as Avicel PH101®, and silicified microcrystalline cellulose (SMCC), such as Prosolv 50®. However, no compressive agent may be necessary if the active ingredient(s) together with any other ingredient(s) of the dosage form possess sufficient properties of compression and cohesiveness.

[0035] Other excipients that may be useful or desirable for particular pharmaceutical compositions in tablet form include diluents, lubricants, glidants, disintegrants, coloring and flavoring agents, coating materials and binders. Those skilled in the art will appreciate that selection of any of these other excipients will also depend on the properties that are to be imparted to the dosage form and the properties already possessed by the other ingredients of the dosage form.

[0036] The pharmaceutically active ingredient in the invention may be any compound that is pharmaceutically active on oral, rectal or vaginal administration. Examples of such compounds include antifungal agents such as fluconazole; pain relievers such as acetaminophen and acetylsalicylic acid, antihistamines such as diphenhydramine, doxylamine succinate and meclizine, decongestants such as pseudoephedrine hydrochloride, antibiotics such as azithromycin and erythromycin, penicillins such as sultamicillin tosylate and amoxicillin trihydrate, enzyme inhibitors such as sulbactam sodium, antihypertensives such as nifedipine, doxazosin mesylate and amlodipine besylate, antidiabetics such as glipizide, bronchodilators such as pirbuterol hydrochloride and theophylline, anti-inflammatory agents such as piroxicam and celecoxib, antidepressants such as sertraline hydrochloride, antacids such as calcium carbonate and magnesium oxide, non-sedative antihistamines such as cetirizine, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors such as sildenafil citrate, cholesterol reducing agents, such as atorvastatin calcium and anti-viral agents such as nelfinavir mesylate. Pharmaceutically active agents can include nutritional and dietary supplements, for example, vitamins.

[0037] Wet granulation methods may be employed for preparing the granules of the pharmaceutical composition. Wet granulation methods are described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition 1995. These and other methods are generally known by those skilled in the art. If wet granulation is employed, the volatilizable agent is incorporated in the mixture before, during or after mixing of the ingredients, but prior to formation of granules. For example, a solid volatilizable agent can be blended with the powders of the mixture prior to, during or after the addition of binding agent solutions. Alternatively, the volatilizable agent can be a component of the binding agent solutions as a suspension or dissolved therein. Mixing of the ingredients may be performed using methods known by those skilled in the art, including twin shell blending as well as high shear mixing using, for example, a double cone blender.

25
20A

[0038] Dry granulation methods may also be employed for preparing the pharmaceutical dosage form. Remington ibid., provides a description of dry granulation methods. These and other methods are generally known by those skilled in the art. As in wet granulation, the volatilizable agent is incorporated in the dry granulation mixture before or during mixing of the ingredients and before granulation of the ingredients.

5 [0039] Volatilization of the volatilizable agent is performed prior to compression of the pharmaceutical mixture into a tablet-like dosage form or compressed device. Volatilization may be performed by any method that results in sublimation or gaseous decomposition of the volatilization agent in its solid state. It is preferable that the volatilization methods employed have no detrimental effect on the pharmaceutical composition or its components.

10 [0040] Volatilization may be accomplished by the application of vacuum or heat, or a combination of both vacuum and heat. Alternatively, volatilization may be performed at ambient temperature and pressure. The method of volatilization used depends upon the physical properties of the volatilization agent, characteristics of the pharmaceutical formulation and practical manufacturing considerations.

[0041] An important aspect of the invention is that the volatilizable agent be in solid form at the time of volatilization. It will be apparent to those skilled in the art that for volatilizable agents that are liquid at ambient temperature, the temperature of the volatilizable agent and the pharmaceutical mixture must be maintained below the freezing point of the volatilizable agent during the volatilization of the volatilizable agent. It will also be apparent to those skilled in the art that for such volatilizable agents that are added in solid form, the temperature of the volatilizable agent and the pharmaceutical mixture must be maintained below the freezing point of the volatilizable agent during the mixing and volatilization steps.

20 [0042] For example, certain volatilizable agents such as water, cyclohexane and tert-butyl alcohol that are liquids at ambient temperature can be incorporated into the pharmaceutical mixtures as liquids and subsequently frozen and removed by lyophilization. Alternatively, these volatilizable agent may be incorporated into the mixtures as solids (i.e., by maintaining the agent at a temperature below its freezing point) and then removed under vacuum, with or without the application of heat.

25 [0043] Other volatilizable agents, such as menthol, are solid at ambient temperature. Such volatilizable agents may be incorporated into the pharmaceutical mixtures as solids and subsequently volatilized. Alternatively, solid volatilizable agents may be incorporated with the pharmaceutical composition while in their molten state as liquids and subsequently allowed to solidify prior to volatilization.

30 [0044] If wet granulation methods of tablet preparation are used, the volatilization of the volatilizable agent may be performed during and together with the drying of the granules. For example, if the volatilization is performed by the use of vacuum (e.g., lyophilization using vacuum) or heating it may be possible to employ the same process for drying and for volatilization. Alternatively, the volatilization may be performed after the granules have been formed and dried.

35 [0045] The final step in the formation of the dosage form is compression. Compression may be performed by any method known in the art, including use of a press-type tableting machine which compresses the dosage form between two punches.

40 [0046] This invention also may be applied in the preparation of non-pharmaceutical tablet-type compressed devices for use by consumers and industry. Such applications of the invention are particularly useful for the preparation of devices that require mixing of ingredients followed by compression into devices wherein such mixing results in a loss of cohesiveness and compressibility of the ingredients. Examples of non-pharmaceutical applications include the preparation of compressed pool chlorination tablets, cleaning, deodorizing and/or disinfection tablets such as for use in toilets, flavored candies and other food items formed into compressed tablets, soaps and detergents in the form of compressed tablets and multi-colored writing chalk formed by compression.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

45 [0047] The present invention is illustrated by the following examples, but is not limited to the details thereof.

[0048] The ingredients of Formulation A and Formulation B are provided solely for illustrative purposes. It will be appreciated by those skilled in the art that the selection of ingredients in a formulation will depend on the physical characteristics of the active pharmaceutical ingredient(s) used as well as the properties that are desired in the final product.

Formulation A - Tablets Made Without Volatilizable Agent	
Intra-Granular Components	mg/Tablet
Active pharmaceutical ingredient	126.74
Microcrystalline Cellulose	107.26

(continued)

Formulation A - Tablets Made Without Volatilizable Agent	
Intra-Granular Components	mg/Tablet
Mannitol	45.00
Hydroxypropyl Cellulose	3.00
Croscarmellose Sodium	7.50
TOTAL	289.50
Extra-Granular Component	mg/Tablet
Croscarmellose Sodium	7.50
Colloidal Silicone Dioxide	1.50
Magnesium Stearate	1.50
TOTAL	300.00

Formulation B - Tablets Made With Ammonium Bicarbonate (10%)	
Intra-Granular Component	mg/Tablet
Active pharmaceutical ingredient	126.74
Microcrystalline Cellulose	107.26
Mannitol	45.00
Ammonium Bicarbonate	30.00
Hydroxypropyl Cellulose	3.00
Croscarmellose Sodium	7.50
TOTAL	319.50
Extra-Granular Component	mg/Tablet
Croscarmellose Sodium	7.50
Colloidal Silicone Dioxide	1.50
Magnesium Stearate	1.50
TOTAL	330.00*

* Volatilization of ammonium bicarbonate reduces final weight to 300 mg

General Formulation Method

[0049] Both Formulation A and Formulation B are prepared by the same general method. Wet granulation mixing of the intra-granule components is performed in a Niro-Fielder SP-1 high shear granulator (GEA Niro Inc., 9165 Rumsey Road, Columbia, MD 21045) with the impeller set at 600 rpm and the chopper set at 2000 rpm. The wet granules are made with a water content of 25%. Mixing time varies between 3 and 20 minutes depending on the sample desired. The wet granules are dried overnight in a forced hot air oven at 60°C. The drying step also serves to volatilize ammonium bicarbonate in those granule samples that contain it. The resulting dried granules are passed through a Comil, model 197, (Quadro Inc, 55 Bleeker St, Millburn, NJ 07041) at an impeller speed of 1380 rpm using a 2A-1601-173 impeller and a 2A-055R037/32 screen. The extra-granule components are blended with the dried granules in a twin shell blender (Patterson-Kelly, 100 Burson St, East Stroudsburg, PA). Granules are compressed using a Kilian T-100 (Kilian & Co, 415 Sargon Way Unit I, Horsham, PA) rotary tablet press using a compression force in the range of approximately 8 to approximately 30 kN.

[0050] The tablet hardness in Examples 1, 2 and 3, was measured using a Schleuniger tablet tester (Schleuniger Pharmatron Inc, Manchester, NH). The hardness of a tablet is the force in kilopounds (kp) required to break a tablet. The higher the kp value, the stronger is the tablet.

37
229**EXAMPLE 1****Comparison of the Effect of Variations in Mixing Time on Tablet Hardness.**

- 5 [0051] Tablets were prepared using Formulation A. Batches were prepared with varying mixing times of 3 minutes, 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes and 20 minutes. Each batch was used to prepare tablets using four separate levels of compression force. The effect of different mixing times is illustrated in Figure 1.

EXAMPLE 2**Comparison of Tablet Hardness - Formulation A vs. Formulation B.**

- 10 [0052] Tablets were prepared using Formulation A, containing no volatilizable agent, and Formulation B, containing 10% ammonium bicarbonate. All batches were prepared using a mixing time of 3 minutes. Tablets were prepared using
15 four separate levels of compression force. The comparison of the two formulations is illustrated in Figure 2.

EXAMPLE 3**Comparison of Differences in Tablet Hardness Resulting from Treatment of Ammonium Bicarbonate.**

- 20 [0053] Tablets were prepared using Formulation A, containing no volatilizable agent, and Formulation B, containing 10% ammonium bicarbonate. All batches were prepared using a mixing time of 20 minutes. Batches of the Formulation B tablets were made with untreated ammonium bicarbonate and ammonium bicarbonate treated as follows:

- 25 (1) Ammonium bicarbonate was passed by hand through a 60 mesh sieve (VWR Scientific Products, 1310 Goshen Pkwy, West Chester, PA).
(2) Ammonium bicarbonate in suspension was first milled by passing through a Fitz Mill model JT Comminutor (The Fitzpatrick Company, 832 Industrial Drive, Elmhurst IL) at high speed (5000 rpm) using an N000 screen with hammers forward. The suspension was made by adding the ammonium bicarbonate to water using a stir plate.

- 30 [0054] The comparison of the various methods of treating ammonium bicarbonate is illustrated in Figure 3.

Claims

- 35 1. A method for preparing a pharmaceutical dosage form comprising:

forming first granules comprising a solid pharmaceutically acceptable volatilizable agent and a pharmaceutically active ingredient by a granulation method selected from a wet granulation method and a dry granulation method;
40 volatilizing the solid volatilizable agent from the first granules to form a second granule;
compressing the second granules to form a pharmaceutical dosage form.

- 45 2. A method of claim 1 wherein said granulation method is a wet granulation method.

3. A method of claim 1 or 2 wherein said first granules further comprise a pharmaceutically acceptable compressive agent.

- 50 4. A method of claim 1-3 wherein said volatilizable agent is selected from menthol, camphor, urea, vanillin, urethane, hexamethylene tetramine, benzoic acid, phthalic anhydride, naphthalene, ammonium bicarbonate, solid water, solid cyclohexane and solid tert-butyl alcohol.

- 55 5. A method of claim 4 wherein said volatilizable agent is selected from menthol, camphor, urea, vanillin, and ammonium bicarbonate.

6. A method of claim 5 wherein said volatilizable agent is ammonium bicarbonate.

7. A method of claim 1-6 wherein the volatilizable agent comprises about five percent to about 20 percent of said

38
230

first granules by weight.

8. Pharmaceutical granules prepared by a method comprising:

forming first granules comprising a solid pharmaceutically acceptable volatilizable agent and a pharmaceutically active ingredient by a granulation method selected from a wet granulation method and a dry granulation method; and
volatilizing said volatilizable agent from the first granules to form pharmaceutical granules.

9. Pharmaceutical granules of claim 8 wherein said granulation method is a wet granulation method.

10. Pharmaceutical granules of claim 8 or 9 wherein said first granules further comprise a pharmaceutically acceptable compressive agent.

11. Pharmaceutical granules of claim 8-10 wherein said volatilizable agent is selected from menthol, camphor, urea, vanillin, urethane, hexamethylene tetramine, benzoic acid, phthalic anhydride, naphthalene, ammonium bicarbonate, solid water, solid cyclohexane and solid tert-butyl alcohol.

12. Pharmaceutical granules of claim 11 wherein said volatilizable agent is ammonium bicarbonate.

13. A method for preparing a compressed device comprising:

forming first granules comprising a solid volatilizable agent and an active ingredient;
volatilizing the solid volatilizable agent from the first granules to form second granules;
compressing the second granules to form a compressed device.

14. A method of claim 13 wherein said volatilizable agent is selected from menthol, camphor, urea, vanillin, urethane, hexamethylene tetramine, benzoic acid, phthalic anhydride, naphthalene, ammonium bicarbonate, solid water, solid cyclohexane and solid tert-butyl alcohol.

15. A method of claim 14 wherein said volatilizable agent is ammonium bicarbonate.

39
231

first granules by weight.

8. Pharmaceutical granules prepared by a method comprising:

- 5 forming first granules comprising a solid pharmaceutically acceptable volatilizable agent and a pharmaceutically active ingredient by a granulation method selected from a wet granulation method and a dry granulation method; and
volatilizing said volatilizable agent from the first granules to form pharmaceutical granules.

10 9. Pharmaceutical granules of claim 8 wherein said granulation method is a wet granulation method.

10. Pharmaceutical granules of claim 8 or 9 wherein said first granules further comprise a pharmaceutically acceptable compressive agent.

15 11. Pharmaceutical granules of claim 8-10 wherein said volatilizable agent is selected from menthol, camphor, urea, vanillin, urethane, hexamethylene tetramine, benzoic acid, phthalic anhydride, naphthalene, ammonium bicarbonate, solid water, solid cyclohexane and solid tert-butyl alcohol.

12. Pharmaceutical granules of claim 11 wherein said volatilizable agent is ammonium bicarbonate.

20 13. A method for preparing a compressed device comprising:

- forming first granules comprising a solid volatilizable agent and an active ingredient;
volatilizing the solid volatilizable agent from the first granules to form second granules;
25 compressing the second granules to form a compressed device.

14. A method of claim 13 wherein said volatilizable agent is selected from menthol, camphor, urea, vanillin, urethane, hexamethylene tetramine, benzoic acid, phthalic anhydride, naphthalene, ammonium bicarbonate, solid water, solid cyclohexane and solid tert-butyl alcohol.

30 15. A method of claim 14 wherein said volatilizable agent is ammonium bicarbonate.

35

40

45

50

55

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/76566 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/20**, 9/26, 9/14, 9/48 (74) Agents: **BRAINARD, Charles, R. et al.**; Kenyon & Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004 (US).
- (21) International Application Number: **PCT/US01/11514** (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 9 April 2001 (09.04.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/195,916 10 April 2000 (10.04.2000) US (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, 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, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except BB, US*): **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.** [IL/IL]; 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petah Tiqva (IL).
- (71) Applicant (*for BB only*): **TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC.** [US/US]; 1090 Horsham Road, P.O. Box 1090, North Wales, PA 19454-1090 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **FOX, Michael** [IL/IL]; 62 Mahal Street, Tel Aviv (IL). **DOROSSIEV, Ivo** [IL/IL]; 39 Yehuda Halevi Street, Herzlia (IL).
- Published:
— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING 7-SUBSTITUTED-3,5-DIHYDROXYHEPTANOIC ACIDS OR 7-SUBSTITUTED-3,5-DIHYDROXYHEPTENOIC ACIDS**

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions that have excellent storage stability even though they include an active component that is susceptible to degradation in an acidic environment are disclosed. The stabilized pharmaceutical composition of the invention includes a ring-opened 7-substituted-3,5-dihydroxyheptanoic or a ring-opened 7-substituted-3,5-dihydroxyheptenoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active component and a stabilizing effective amount of at least one amido-group containing polymeric compound or at least one amino-group containing polymeric compound, or combination thereof; wherein the stabilized pharmaceutical composition does not contain a stabilizing effective amount of another stabilizer of a combination of other stabilizers. The pharmaceutical composition may optionally include one or more pharmaceutically acceptable excipients such as a filler, a disintegrating agent and one or more lubricants such as magnesium stearate to aid compression where a tablet dosage form is desired.

WO 01/76566 A1

41
233

Time (months)	0	1	3
Assay, %	97.3	94.2	91.8
Lactone, %	0.0	0.5	0.9

Example 8

An atorvastatin calcium formulation in the form of 10 mg tablets having the following composition was prepared as described below.

Ingredient	Percent By Weight
Atorvastatin Calcium	7.0
Crospovidone (POLYPLASDONE XL-10)	20.0
Lactose Monohydrate	66.4
Povidone (PVP K-30)	3.3
Polysorbate 80	3.3
Alcohol 95% process solvent	

Atorvastatin calcium, crospovidone, lactose monohydrate and povidone were premixed and granulated using an alcohol solution of the polysorbate 80. The granulate was then milled after which tablets were pressed from the milled granulate. The approximate weight for a tablet containing 10 mg of atorvastatin calcium was about 150 mg. The pH of an aqueous dispersion was approximately 6.6.

Upon subjecting the so-formed tablets to a PVDC/PVC blister stability study at 40°C/75% relative humidity for 2 months, it was found that the tablets, including the atorvastatin calcium, remained substantially stable based on the weight percentage of lactone formation. The results of the stability study are provided in the table below:



US006242003B1

424
234**(12) United States Patent**
Kalb et al.**(10) Patent No.: US 6,242,003 B1**
(45) Date of Patent: Jun. 5, 2001**(54) ORGANIC COMPOUNDS****(75) Inventors:** Oskar Michael Kalb, Loerrach (DE);
Stephen John Valazza, Matawan, NJ
(US)**(73) Assignee:** Novartis AG, Basel (CH)**(*) Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.**(21) Appl. No.:** 09/549,222**(22) Filed:** Apr. 13, 2000**(51) Int. Cl.⁷** A61K 9/22; A61K 9/26;
A61K 9/14; A61K 9/16; A61K 9/36**(52) U.S. Cl.** 424/468; 424/470; 424/489;
424/494; 424/480**(58) Field of Search** 514/451, 772.2;
424/465, 468, 470, 489, 480, 494**(56) References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,852,421	12/1974	Koyanagi et al.	424/94
3,865,935	2/1975	Amann	424/181
3,870,790	3/1975	Lowey et al.	424/19
3,891,755	6/1975	Mehta	424/157
3,952,096	4/1976	Godfrey	424/156
4,226,849	10/1980	Schor	424/19
4,259,314	3/1981	Lowey	424/19
4,342,767	8/1982	Alberts-Schonberg et al.	424/250
4,357,469	11/1982	Schor	536/91
4,369,172	1/1983	Schor et al.	424/19
4,389,303	6/1983	Schor et al.	424/19
4,556,678	12/1985	Hsiao	514/652
4,686,237	8/1987	Anderson	514/532
4,744,987	5/1988	Mehra et al.	424/156
4,755,385	7/1988	Etienne et al.	424/154
4,755,386	7/1988	Hsiao et al.	424/435
4,786,505	11/1988	Lovgren et al.	424/468
4,853,230	8/1989	Lovgren et al.	424/466
4,871,548	10/1989	Edgren et al.	424/488
4,915,954	4/1990	Ayer et al.	424/473
4,929,605	5/1990	Domet et al.	514/54
4,997,658	3/1991	Alberts et al.	424/473
5,004,651	4/1991	Becker	424/465
5,009,895	4/1991	Chung	424/465
5,030,447	7/1991	Joshi et al.	424/80
5,045,321	9/1991	Makino et al.	424/475
5,053,032	10/1991	Barclay	604/892.1
5,126,145	6/1992	Evenstad et al.	424/465
5,147,654	9/1992	Place	424/473
5,284,662	2/1994	Koparkar et al.	424/473
5,356,896	10/1994	Kabadi et al.	514/256
5,376,383	12/1994	Alberts et al.	424/478
5,393,765	2/1995	Infeld et al.	514/365
5,419,917	5/1995	Chen et al.	429/469
5,624,677	4/1997	El Rashidy et al.	424/435

5,674,893	* 10/1997	Delouneck et al.	514/451
5,837,379	* 11/1998	Chen et al.	424/465
5,972,389	10/1999	Shell et al.	424/501

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1285483	7/1991	(CA)
0 114 027	7/1984	(EP)
0 336 298	10/1989	(EP)
0 375 156	6/1990	(EP)
0 377 518	7/1990	(EP)
0 401 705	12/1990	(EP)
0 465096	1/1992	(EP)
0 487 774	6/1992	(EP)
0 547 000	6/1993	(EP)
0 609 961	8/1994	(EP)
0 413 061	1/1995	(EP)
0 662 322	7/1995	(EP)
2 195 893	4/1998	(GB)
10226644	* 8/1998	(JP)
WO 87/00044	1/1987	(WO)
WO 87/06130	10/1987	(WO)
WO 93/18755	9/1993	(WO)
WO 96/12478	5/1996	(WO)
WO 96/19201	6/1996	(WO)
WO 96/41619	12/1996	(WO)
WO 97/23200	7/1997	(WO)
WO 97/47285	12/1997	(WO)
WO 97/49681	12/1997	(WO)
WO 98/11879	3/1998	(WO)
WO 98/15264	4/1998	(WO)
WO 98/15290	4/1998	(WO)
WO 98/41194	9/1998	(WO)
WO 99/03453	1/1999	(WO)

OTHER PUBLICATIONS

CA 114 (6) 49589K, Dennick, 1990.
Derwent Abstract 89-21777/30, I. Yoshimutsu, Slowly
Releasing Drug Preparation, JP 01156909, Jun. 20, 1989.
Derwent Abstract 94-238639/29, M. Naoaki et al., Sus-
tained Release Tablet, JP 06172161-A, Jun. 21, 1994.
Derwent Abstract 95-019192/03 M. Naosuke et al., Depot
Tablet, JP 06305982-A, Apr. 28, 1993.
Derwent Abstract 90-135661/18K. Hiroyasu et al., Sus-
tained Release Tablet, JP 0 2083-316-A, Mar. 23, 1990.
Derwent Abstract 90-047900/07 N. Hiroaki, et al., Sus-
tained Release Tablet, JP 0 2000-105-A, Jan. 5, 1990.

* cited by examiner

Primary Examiner Thurman K. Page

Assistant Examiner—Blessing Fubara

(74) Attorney, Agent, or Firm—Thomas Hoxie; John D.
Thallemer**(57) ABSTRACT**

An oral dosage form comprising fluvastatin and HPMC,
which oral dosage form is color-stable upon prolonged
periods of storage.

30 Claims, No Drawings

4,226,849 and U.S. Pat. No. 4,389,393 which are incorporated herein by reference.

A preferred HPMC polymer is available from Dow Coming under the trade name METHOCEL. Preferably the HPMC will have a hydroxypropyl (HP) degree of substitution of up to about 12, i.e. the HPMC will comprise up to about 12 percent HP functionality. More preferably the HPMC will have HP functionality of from 7 to 12 percent, most preferably 7 to 9 percent. The HPMC may have normal viscosity (2.0% HPMC in water) of from about 100 to 100,000 centipoise and a number average molecular weight of about 20,000 to about 170,000. A particularly preferred HPMC is METHOCEL K100 IV, which has a number average molecular weight of about 20,000 to about 30,000. Methods of making such HPMC polymers are well known in the art.

HPMC polymers may be employed in amounts sufficient to ensure sustained release of the fluvastatin. By "sustained release" is meant that the fluvastatin is released from the oral dosage form over an extended period of time, e.g. greater than about 6 hours. In a preferred oral dosage form the less than about 80% by weight of the fluvastatin is released in the first 8 hours after ingestion of the oral dosage form, with the remaining fluvastatin being released thereafter. In more preferred compositions, less than about 15% by weight of the fluvastatin is released after 0.5 hour after ingestion, from about 10 to 50% by weight is released within 2 hours after ingestion, and about 40 to 60% is released after 6 hours.

Preferably oral dosage forms according to the invention comprise about 15 to about 50% by weight of HPMC, more preferably about 20 to 40%. The HPMC and a non-ionic hydrophilic polymer (discussed hereinbelow) preferably are present in a weight ratio of HPMC: non-ionic polymer of about 10:1 to about 3:1, more preferably 7:1 to 5:1, most preferably 6:1.

Whereas HPMC is a useful excipient to ensure sustained release of fluvastatin from an oral dosage form, applicant has found that conventional sustained release formulations containing HPMC alone as the rate-modifying excipient may nevertheless exhibit an initial drug burst or premature release of fluvastatin. By "premature release" is meant that a substantial amount of fluvastatin may be released in a short period of time after ingestion such that the amount of active agent delivered to the site of action is above the therapeutic level. Whereas this may not have any consequence for the efficacy of the drug substance there may be resultant toxic side effects associated with the greater than therapeutic dose. Surprisingly the applicant has discovered that the premature release may be avoided or ameliorated if the oral dosage form additionally comprises at least one non-ionic hydrophilic polymer.

Non-ionic hydrophilic polymers used in oral dosage forms according to the invention may be selected from the group consisting of hydroxyethylcellulose (HEC) having a number average molecular weight of from 90,000 to 1,300,000, preferably about 1,000,000 to about 1,300,000; hydroxypropyl cellulose (HPC) having a number average molecular weight of 370,000 to 1,500,000, preferably 850,000 to 1,500,000, more preferably 1,000,000 to 1,200,000 and poly(ethylene)oxide (PEO) having a number average molecular weight of about 100,000 to 500,000, preferably 150,000 to 300,000, more preferably 200,000.

Examples of HEC polymers are commercially available from Hercules Incorporated, Aqualon Division under the tradename NATROSOL 250H or NATROSOL 250L. Examples of HPC polymers are also available from Hercules Incorporated, Aqualon Division under the tradename

KLUCEL or KLUCEL HXF, and examples of PEO polymers are available from Union Carbide Corporation under the tradename POLYOX. Methods of making the non-ionic hydrophilic polymers heretofore described are known to those skilled in the art. The non-ionic hydrophilic polymers may be employed in oral dosage forms according to the invention in amounts ranging from about 1 to about 20% by weight, preferably about 3 to 12% by weight, more preferably about 4 to 7% by weight based on the total weight of the oral dosage form. The non-ionic hydrophilic polymer is present in an amount sufficient to prevent premature release of fluvastatin.

Oral dosage forms according to the invention may comprise other excipients which serve to facilitate processing and/or provide enhanced properties of the oral dosage forms, including well known tabletting excipients such as binders, e.g. gelatin, sugars, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, disintegrants (e.g. croscarmellose, crospovidone, sodium starch glycolate), lubricants (e.g., magnesium stearate, hydrogenated vegetable oils, carnauba wax), flow agents (e.g. silicon dioxide), anti-adherents or glidants (e.g. talc) as well as sweeteners, fillers, flavourants and antioxidants.

As fluvastatin is sensitive to acidic media, it is conventional to include a basifying agent to impart a pH of at least about 9. Any basifying agent known for stabilising formulations containing HMG CoA reductase inhibitors may be employed. Applicant has surprisingly found that in oral dosage forms comprising a typical basifying agent, e.g. potassium carbonate or bicarbonate, and polyvinylpyrrolidone and fluvastatin, there is a tendency for discolouration during storage. This discolouration, in the form of dark spots, is distinct from that hereinabove described and is thought to be a result of the action of in situ-generated carbonic acid on the active agent or excipients (the carbonic acid being formed as a degradation product of the potassium carbonate or bicarbonate in the presence of PVP and ambient moisture). In keeping with the discolouration associated with the HPMC, this discolouration does not affect the safety and efficacy of the oral dosage forms and is likewise masked by adopting the same precautions as hereinabove described.

Whereas the oral dosage forms described hereinabove are used to administer fluvastatin, they may be employed to deliver other HMG CoA reductase inhibitors such as simvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin and cerivastatin. The HMG CoA reductase inhibitors may be used in their free-acid forms, their ester forms, e.g. lactone forms or as pharmaceutically acceptable salts, e.g. sodium salts.

The structure and method of manufacture of fluvastatin is disclosed in European patent applications EP-A-114 027 and EP-A-547 000, which are incorporated herein by reference.

Oral dosage forms according to the invention may be manufactured according to any of the procedures known in the art. In the case of tablets they may be formed by a process which forms another aspect of this invention and which comprises the step of an aqueous highshear granulation of the active agent and the tabletting excipients.

Granules are produced in a manner known per se, for example using aqueous granulation methods known for the production of "built-up" granules or "broken-down" granules.

Methods for the formation of built-up granules operate continuously and comprise, for example, simultaneously spraying the granulation mass with granulation solution and drying, for example in a drum granulator, in pan granulators, on disc granulators, in a fluidised bed, by spray-drying or spray-solidifying, or operate discontinuously, for example in a fluidised bed, in a batch mixer or in a spray-drying drum.

Preferred are methods for the production of broken-down granules, which can be carried out discontinuously and in which the granulation mass first forms a wet aggregate with the granulation solution, which aggregate is then comminuted or formed into granules of the desired particle size using known granulation methods, the granules then being dried. Suitable granulators include, for example an Alexander granulator.

The granulation mass consists of comminuted, preferably ground, active ingredient and the excipients mentioned above. Depending on the method used, the granulation mass may be in the form of a premix or may be obtained by mixing the active ingredient into one or more excipients or mixing the excipients into the active ingredient. The wet granules are preferably dried, for example in the described manner by spray drying or in a fluidised bed.

Compression to form tablet cores may be carried out in conventional tableting machines, for example EK-0 Korsch eccentric tableting machines. The tablet cores may be of various shapes, for example round, oval, oblong, cylindrical etc., and various sizes, depending on the amount of active ingredient employed.

There now follows a series of example which serve to illustrate the invention.

EXAMPLE 1

A portion of fluvastatin sodium is calculated and weighed. Potassium bicarbonate, microcrystalline cellulose, povidone, HPC, and HPMC are weighed and placed into individual separately labelled containers. A 20 weight percent excess of the batch quantity of OPADRY Yellow, YS-1-6347-G, is then placed into a labelled container. The microcrystalline cellulose, fluvastatin sodium, povidone, HPC, and HPMC are transferred, in that order, into a collette gral and mixed for 5 minutes with the plow at slow speed and the chopper off. The resulting mixture is passed through a 0.033 inch screen using a tornado mill with knives forward and at a slow speed. The screened material is then mixed again in a collette gral with the plow at slow speed and the chopper off.

Potassium bicarbonate is dissolved into purified water until a clear homogenous solution is obtained. The potassium bicarbonate solution is then combined with the screened material, and the resulting mixture is granulated in a collette gral with the plow at fast speed and the chopper at slow speed. After adding the above solution, granulation should continue for 30 seconds with the plow at fast speed and the chopper at slow speed and for another 30 seconds with the plow at fast speed and the chopper at fast speed. The granulated mixture is then dried in a fluid bed dryer using a target inlet temperature of 50 degrees C until an LOD of 2 percent to 3 percent is obtained.

The dried granules are then passed through a $\frac{1}{16}$ inch screen using a tornado mill with knives forward and at slow speed. An amount of magnesium stearate based on the proportion of actual yield from the $\frac{1}{16}$ inch screening step to the theoretical yield from the same step is calculated and weighed. The weighed magnesium stearate is then passed through a 60 mesh screen and blended with the dried granules in a free fall blender and the resulting granulation blend discharged into a plastic lined labelled drum. The granulation blend is then compressed into tablets and the tablets are dedusted, passed through a metal checker, and stored in a plastic, labelled drum.

To coat the tablets, the OPADRY Yellow is mixed with a required quantity of purified water to obtain a 10 w/w

percent suspension. The tablets are transferred to a coating pan and warmed to a temperature of 40-45 degrees C. The OPADRY Yellow suspension is then added, to spray coat the tablets until a 3 percent solid weight gain per tablet is achieved. The coating spray is shut off, and the tablets are cooled by shutting off the pan heat and jogging the pan for 5 minutes.

EXAMPLE 2

84.24 mg of fluvastatin sodium were combined with the following excipients according to the method described in Example 1 to provide a single dosage form described in Table 1:

TABLE 1

Fluvastatin sodium	84.24 mg
Potassium bicarbonate, USP	8.42 mg
Microcrystalline cellulose, NF, PH101 (AVICEL)	111.26 mg
Povidone USP	4.88 mg
HPC, NF (KLUCEL HXF)	16.25 mg
HPMC, USP (METHOCEL K 100LV)	97.50 mg
Magnesium stearate	2.44 mg
OPADRY Yellow	9.75 mg

The OPADRY yellow consisted of HPMC 2910 3cps (72% ww); titanium dioxide (21.413% ww); PEG 8000 (4.0% ww); and iron oxide yellow (2.587% ww) (24% oxides $\text{TiO}_2 + \text{Fe}_2\text{O}_3$).

The formulation of Table 1 produced oral dosage forms which showed no sign of the mottled discoloration.

When the OPADRY yellow consisted of HPMC 2910 3cps (80% ww); titanium dioxide (14.080% ww); PEG 8000 (4.0% ww); and iron oxide yellow (1.920% ww) (16% oxides $\text{TiO}_2 + \text{Fe}_2\text{O}_3$), the oral dosage forms displayed a mottled, uneven discoloration.

What is claimed is:

1. A color-stable sustained release tablet comprising granules comprising fluvastatin and a hydroxypropyl methyl cellulose polymer; wherein the granules have a mean particle size of less than 200 microns; and the hydroxypropyl methyl cellulose polymer comprises up to 12 percent hydroxypropyl functionality, has a number average molecular weight of about 20,000 to about 170,000, and is present in an amount of from 15 to 50 weight percent, based on the total weight of the composition.

2. The tablet according to claim 1 wherein the granules have a mean particle size of less than 125 microns.

3. The tablet according to claim 1 wherein the granules have a mean particle size of 100 to 125 microns.

4. The tablet according to claim 1 wherein the hydroxypropyl methyl cellulose polymer comprises from 7 to 12 percent hydroxypropyl functionality.

5. The tablet according to claim 1 wherein the hydroxypropyl methyl cellulose polymer has a normal viscosity of 100 to 100,000 centipoise as determined at a concentration of 2.0 weight percent of polymer in water.

6. The tablet according to claim 1 wherein the hydroxypropyl methyl cellulose polymer has a number average molecular weight of 20,000 to 30,000.

7. A color-stable sustained release tablet comprising granules comprising fluvastatin, a hydroxypropyl methyl cellulose polymer, a coating material, and a coloring agent; wherein the coloring agent is present in an amount of less than or equal to 73 weight percent, based on the total weight of the coating; and the hydroxypropyl methyl cellulose polymer comprises up to 12 percent hydroxypropyl functionality, has a number average molecular weight of

237
45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 75,209
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-124741- -00003-0000
Fec: 2008-09-28 15:21:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 46

***** CONSIGNACION *****

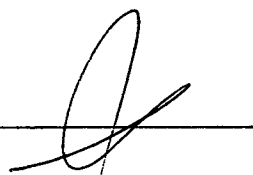
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49110454	28/09/2006	21,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49110463	28/09/2006	32,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49395942	28/09/2006	69,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	69,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	69,000.00
		TOTAL :	\$ 69,000.00

SON: SESENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

238
46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 75,208
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-124741- -00003-0000
Fec: 2006-09-28 15:21:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE I y II
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 400 OPOSICION OBSERVTER Folios: 46

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49395940	28/09/2006	1,180,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49395941	28/09/2006	246,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____