

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

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

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 06-019.211
Solicitante: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Apoderado: JIMENA ESCOBAR URIBE
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE
RISEDRONATO".
Gaceta: 566 de 31-07-2006 Página 463- Número de Publicación 304

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

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

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo

59

2

5

Comprobante de pago No. 06-82,850 (Oposición) Fecha Octubre 26 de 2006
(Prórroga) Fecha _____

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

☒

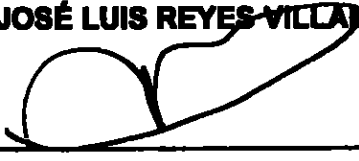
Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLANIZAR

FIRMA: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 06-019-211

TÍTULO SOLICITADO: "Proceso para controlar una estructura cristalina de Risedronato"

PUBLICACIÓN: Gaceta 566 de 31-07-2006, número de publicación 304

PRIORIDAD : US 60/491,222 de julio 30 de 2003

SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

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 **06-019-211**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en

los fundamentos y consideraciones de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS

3.1. El proceso para la preparación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada, revelado en la solicitud 06-019-211, carece de novedad y nivel inventivo teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- La patente americana US 2002/002282 A1 "SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE METHOD FOR INHIBITING BONE RESORPTION" publicada el 3 de enero de 2002, revela métodos de preparación del hemipentahidrato y monohidrato a través del control de la temperatura de nucleación y la tasa de cristalización, así como composiciones que contienen una o dos de las formas hidratadas.

Más específicamente, la solicitud en cuestión se refiere a un método selectivo de cristalización de un bifosfonato bigeminal como es Risedronato de Sodio, en sus formas de hemipentahidrato y monohidrato; en la columna 1, párrafo 21, se describe que el grado de hidrato del ácido Risedrónico sódico puede ser controlado por la variación de los parámetros de cristalización como el control de la temperatura de nucleación y la tasa de cristalización, en donde la proporción de la forma cristalina hemipentahidrato a monohidrato en el producto puede ser controlada variando la proporción de agua de Ácido Risedrónico y la proporción de Isopropanol a agua así como la de la temperatura.

Como complemento a lo anteriormente descrito, el ejemplo 1 de la patente americana en mención revela la obtención de la forma hemipentahidrato:

EXAMPLE 1. Hemipentahydrate

[0025] Conditions leading to nucleation between 25-70° C., preferably 50-70° C. with a cooling ramp of 0.1-5° C. per minute, preferably 0.1-2° C. per minute produce the hemipentahydrate. The hemipentahydrate is formed by suspending 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in water at about 60° C., adjusting the pH to 4.7-5.0 with sodium hydroxide, adding isopropanol to the resulting solution, cooling the suspension and collecting the product by filtration.

Supone lo expuesto que la anterioridad publicada en 2002 revelaba la forma de inducir la cristalización del Risedronato como Hemipentahidrato mediante el control de algunos factores como, la tasa o la proporción de agua a soluto, la temperatura de la solución, la proporción del solvente orgánico: agua y el ajuste de pH.

Con el propósito de ilustrar en mejor forma la identidad existente entre el ejemplo 1º de la anterioridad mencionada y la solicitud en trámite, llamo la atención del Despacho hacia el siguiente paralelo:

SOLICITUD COLOMBIANA EN TRÁMITE CO 06-019-211	US 2002/0002282 A1
Reivindicación 1: a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, <u>ácido 3-piridil-1-Hidroxi-etiliden-1,1-bisfosfónico sódico</u> y una <u>base orgánica</u> en una cantidad suficiente para proporcionar un <u>pH</u> de 6 para formar una solución; b) Calentar la solución de aproximadamente 50°C a 60°C para formar una solución caliente; c) Filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada; d) Ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido del paso (b) para formar una solución neutralizada; e) Enfriar la solución neutralizada a una temperatura entre 20°C y 40°C para formar una	Ejemplo 1: Condiciones de nucleación entre 25° y 70°C, preferiblemente entre 50° y 70°C y con una tasa de enfriamiento de 0.1 a 5°C por minuto, preferiblemente 0.1 a 2°C por minuto, producen el Hemipentahidrato. El hemipentahidrato es formado suspendiendo el <u>ácido 3-piridil-1-Hidroxi-etiliden-1,1-bisfosfónico sódico</u> en agua a 60°C, ajustando el <u>pH</u> ente 4.7 -5.0 con <u>hidróxido de sodio</u> , adicionando isopropanol a la solución resultante, enfriando la suspensión y colectando el producto

SOLICITUD COLOMBIANA EN TRÁMITE CO 06-019-211	US 2002/0002282 A1
lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico; f) Agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico sódico en la forma cristalina hemipentahidratada; y g) Aislar la sal del ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico sódico hemipentahidratada.	por filtración.

Aunque el proceso revelado en el ejemplo 1 de la patente americana US 2002/0002282 es más corto que el revelado en la solicitud colombiana en trámite, y en esa medida no anticipa textualmente la materia pretendida en ésta, no lo es menos que la evidente identidad entre los pasos esenciales de uno y otro procesos permite concluir que el segundo carece de Novedad en el sentido material de la expresión:

- ✓ En ambos casos se genera una solución de ácido Risedrónico sódico en agua y en isopropanol;
- ✓ En los dos procesos se adiciona una base orgánica como por ejemplo NaOH para ajustar pH o proporcionar un pH determinado;
- ✓ En los procesos comparados la solución debe calentarse a más o menos 60°C;
- ✓ En ambos casos coinciden las etapas de enfriamiento y filtración.
- ✓ En los dos procesos el pH ajustado está alrededor de 4.5 y 5.0;
- ✓ Por supuesto, en ambos casos se obtiene el mismo resultado, es decir, el Hemipentahidrato de Ácido Risedrónico.

Aunque se reitera que la revelación de la anterioridad explicada resta Novedad a la materia reivindicada, si en gracia de discusión se aceptara tesis según la cual las únicas anterioridades que afectan ese requisito son las que incluyen revelaciones textuales, la existencia de la publicación US 2002/0002282 A1

entrarla a afectar entonces, en forma concomitante, el requisito de Nivel Inventivo.

En ese sentido es del caso hacer notar que una persona medianamente versada en la materia técnica respectiva, conociendo la materia revelada en la tantas veces citada publicación US 2002/0002282 A1, es decir, el proceso de menos etapas y en condiciones de temperatura, pH, etc., que permite obtener como producto final EL HEMIPENTAHIDRATO DE ÁCIDO RISEDROÓICO, necesariamente derivarla el objeto ahora reivindicado en la solicitud que nos ocupa.

Adicionalmente, es necesario aclarar que las reivindicaciones 2 a 4, 7 y 13 de la solicitud colombiana en trámite también carecen de novedad y nivel inventivo por las razones siguientes:

- ❖ Reivindicación 2: *el porcentaje de alcohol isopropílico a agua en el paso a) es de preferencia 1:6.7; con mayor preferencia es de 1:5.9 a 1:9.1; esta condición es desvirtuada si se tiene en cuenta que en la tabla 1 de la patente americana US 2002/0002282 (página 2) se revelan algunos ejemplos de condiciones de reacción para producir selectivamente el hemipentahidrato y en donde se muestran las cantidades de agua y de isopropanol necesarias para tal fin; si se observa lo correspondiente a los ejemplos 6, 7 y 8, vemos que la proporción de alcohol isopropílico a agua es de 1.05:9.5; 1.39:8.2 y 1.15:8.2 respectivamente, es decir que se encuentra dentro del rango descrito como de preferencia de la reivindicación 2.*

TABLE 1

Ex- ample	Weight of Water (X = weight of water/ml L)		HVA Addition Temp (°C)	Cooling Rate (°C/min)	Yield Kg
	Weight of NaOH	Weight of Isopropanol			
1	8.72X	2.64X	70	7. Total 60-40 in 2 hrs	5.7
2	8.7X	10.0X to 1.0X	70	Quench	5.0
3	7.2X	1.6X	75	75-60 in 1 hr 60-25 in 2 hrs	5.0
4	6X	1.3X	75	75-60 in 1 hr 60-25 in 2 hrs	11.5
5	8.2X	1.1X	60	60-40 in 1 hr 40-25 in 2 hrs	12.3
6	9.5X	1.05X	60	60-25 in 2 hrs	13.0
7	8.2X	1.3X	60	60-40 in 1 hr 40-25 in 2 hrs	13.0
8	8.2X	1.15X	60	60-25 in 2 hrs	13.1

- ❖ Reivindicación 3: *la base inorgánica en el paso a) se selecciona del grupo que comprende NaOH, NaOCH₃ y NaOC(O)CH₃, de preferencia NaOH; si observamos nuevamente lo revelado en el ejemplo 1 de la patente americana US 2002/0002282, vemos que también se hace uso de NaOH para ajustar el pH de la solución.*
- ❖ Reivindicación 4: *La temperatura del paso b) es de 52°C a 58°C, de preferencia es 55°C; si observamos el ejemplo 1 nuevamente, vemos que el rango propuesto de temperatura es de 25 a 70°C y más preferiblemente entre 50 y 70°C; en consecuencia el rango contemplado en la reivindicación 4 se encuentra contenido en el rango revelado en el ejemplo 1.*
- ❖ Reivindicación 7: *la temperatura del paso e) es de 20°C a 40°C, de preferencia 20 a 30°C, con mayor preferencia la temperatura es de 25°C; si observamos la tabla 1 mencionada e incluida anteriormente, vemos que la temperatura que se prefiere como de enfriamiento final es de 25°C, la cual es obtenida por un descenso gradual de 0.1 a 2°C por minuto.*
- ❖ Reivindicación 13: *el producto aislado en el paso (g) se aísla mediante filtración; recordemos de nuevo que el ejemplo 1 tantas veces mencionado de la patente americana US 2002/0002282 describe que el producto es colectado mediante filtración.*

Teniendo en cuenta lo anterior, queda demostrada no solo la similitud de etapas y de las condiciones de temperatura y proporción de solventes, sino, se reitera, el hecho de que en ambos procesos se obtiene como producto final la SAL DEL ÁCIDO RISEDROÓNICO EN LA FORMA CRISTALINA HEMIPENTAHIDRATADA.

- Ahora bien, en lo referente a la forma de presentación de hemipentahidrato de una de las sales de una molécula existente en el estado de la técnica, como es el ácido risedrónico, es del caso recordar que nada tiene de novedoso o inventivo el hecho de que un principio activo se encuentre en forma monohidratada, pues resulta evidente que la hidratación o la deshidratación de moléculas son métodos ampliamente conocidos y empleados en la industria química.

El polimorfismo, en los términos de la Farmacia Práctica de Remington¹, es "la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de un sistema cristalino". (Subrayado fuera de texto).

Los sólidos pueden existir, de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en formas cristalinas o amorfas. En las formas amorfas las partículas componentes no presentan una disposición interna ordenada, sino que se encuentran distribuidas al azar. Por el contrario, en las formas cristalinas se presenta un arreglo interno ordenado y regular de las partículas, que implica la apreciación de formas geométricas definidas. Un polimorfo es una fase -o arreglo- cristalino sólido de un compuesto conocido, dado por el sometimiento de la molécula a diversas condiciones de ambiente, temperatura, tiempo o acción de solventes. Un ejemplo típico de una sustancia con manifestaciones polimórficas es el agua en su estado sólido, cuyas variantes se manifiestan bajo conceptos conocidos, en forma de hielo y nieve.²

El descubrimiento del polimorfismo como propiedad de las entidades químicas se atribuye al farmacéutico Martin Enrique Klaproth en 1798. La tesis según la cual los mismos elementos químicos pueden adoptar formas sólidas diversas

¹ Farmacia Práctica de Remington, VII – Preparados farmacéuticos y su elaboración, Robert E. King, Páginas 1912 y 1913

² Forma y estructura de los cristales, J. Garrido, Editorial Alambra, México 1973, Página 212 – Características de las formas cristalinas.

– polimorfos - y mostrar propiedades físicas diferentes, se atribuye a Louis Jacques Thénard (1777-1857) y Jean Baptiste Biot (1774-1862)³.

En el mismo sentido hago notar que los hidratos son una forma de presentarse las sustancias cuando éstas cristalizan en el disolvente universal –el agua- y retienen moléculas del disolvente en la red de cristalización; es por ello que se consideran aplicables al caso en estudio algunos argumentos relacionados con la carencia de nivel inventivo envuelta en la caracterización de sustancias químicas en función de su forma de presentación polimórfica.

De igual manera, es importante resaltar que el hábito cristalino es la descripción de la apariencia externa macroscópica de un cristal. Dicha apariencia depende de factores manipulables como son temperatura, presión, velocidad de cristalización, concentración de saturación, e inclusive, la influencia de sustancias extrañas y campos de fuerza exteriores al cristal⁴.

Una vez conocido el hábito cristalino de una sustancia, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes, un gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito, sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo.

Las alteraciones en el hábito cristalino que no suponen variaciones en la red cristalina interna de la molécula no reportan avance técnico alguno, en la medida en que simplemente muestran una estructura macroscópica diferente, como se describe en *Thermochimica Acta* (1995) 1-59⁵.

Por lo expuesto, la caracterización de simples modificaciones morfológicas en el hábito cristalino es fácil de obtener mediante variaciones en los parámetros mencionados anteriormente⁶, siendo un ejemplo gráfico la simple alteración en minutos del tiempo de cristalización, concepto obvio para un técnico en la materia y razón suficiente para reiterar la carencia de nivel inventivo.

³ A. R. Verna, P. Krishna – "Polytypism in crystals". John Willey and Son Inc., New York 1966.

⁴ J. Garrido. Forma y estructura de los Cristales, (obra citada), capítulo V, página 204

⁵ Obra. Cit. Página 2

⁶ Ver cita número 12

Por todo lo anterior reitero que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de 2000, razón por la cual no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18 (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:

- Patente americana US 2002/0002282 A1 "SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE METHOD FOR INHIBITING BONE RESORPTION" publicada el 3 de enero de 2002.

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



J. SÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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



US 20020002282A1

69

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) Pub. No.: **US 2002/0002282 A1****Cazer et al.** (43) Pub. Date: **Jan. 3, 2002**(54) **SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF
3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-
BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE
HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE**(76) **Inventors:** Frederick Dana Cazer, Earlville, NY
(US); Gregory Eugene Parry,
Lawrenceville, NJ (US); Dennis
Michael Billings, Norwich, NY (US);
Nancy Lee Redman-Purey, Smyrna,
NY (US)**Correspondence Address:**
James C. Kellerman
The Procter & Gamble Co.
Health Care Research Center
8700 Mason-Montgomery Road
Mann, OH 43040 (US)(21) Appl. No.: **09/771,825**(22) Filed: **Jan. 29, 2001****Related U.S. Application Data**(63) Non-provisional of provisional application No.
60/179,505, filed on Feb. 1, 2001.**Publication Classification**(51) Int. Cl.⁷ **C07F 9/38**(52) U.S. Cl. **546/22**(57) **ABSTRACT**

The present invention discloses 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate, methods of preparing the hemipentahydrate or monohydrate through control of the nucleation temperature and rate of crystallization and pharmaceutical compositions containing one or both of the hydrate forms.

SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE

CROSS REFERENCE

[0001] This application claims priority under Title 35, United States Code 119(e) from Provisional application Ser. No. 60/179,505, filed Feb. 1, 2000.

TECHNICAL FIELD

[0002] The present invention relates to 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate, compositions containing said hemipentahydrate and/or monohydrate and methods of selective crystallization of the hemipentahydrate or monohydrate.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Bisphosphonates such as 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) have been proposed for use in the treatment of diseases of bone and calcium metabolism. Such diseases include osteoporosis, hyperparathyroidism, hypercalcaemia of malignancy, osteolytic bone metastases, myeloma osteolytic progressive, calcinosis universalis, arthritis, neuritis, bursitis, tendonitis and other inflammatory conditions. Paget's disease and heterotropic ossification are currently successfully treated with both EHDP (ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid) and RISEDRONATE.

[0004] The bisphosphonates tend to inhibit the resorption of bone tissue, which is beneficial to patients suffering from excessive bone loss. However, in spite of certain analogies in biological activity, all bisphosphonates do not exhibit the same degree of biological activity. Some bisphosphonates have serious drawbacks with respect to the degree of toxicity in animals and the tolerability or negative side effects in humans. The salt and hydrate forms of bisphosphonates alter both their solubility and their bioavailability.

[0005] It is known in the literature that some bisphosphonic acids and their salts are capable of forming hydrates, risedronate sodium exists in three hydration states: mono, hemipenta and anhydrous. Crystallization procedures which selectively yield the hemipentahydrate form or the monohydrate form are desirable. This application describes the hemipentahydrate and the monohydrate crystal forms, the compositions containing said hemipentahydrate and monohydrate crystal forms and selective formation of these crystals.

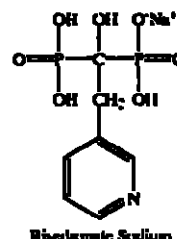
SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention discloses 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate, compositions containing said hemipentahydrate and/or monohydrate and methods of selective crystallization of the hemipentahydrate or monohydrate. The temperature of nucleation and the rate of crystallization are the critical variables that control the ratio of hydrates formed.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PRESENT INVENTION

[0007] The present invention is directed to a 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemi-

pentahydrate and monohydrate and compositions containing said hemipentahydrate and monohydrate. A novel process is also disclosed for the selective crystallization of the geminal bisphosphonate, risedronate sodium, 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium as the hemipentahydrate and as the monohydrate.



Risedronate Sodium

[0008] Risedronate sodium, the mono sodium salt of risedronate, exists in three crystalline hydration states: anhydrous, mono and hemipentahydrate. The monohydrate and hemipentahydrate are preferred.

[0009] The hemipentahydrate is the thermodynamically preferred crystalline form under typical processing conditions based on the observation that monohydrate crystals converted to the hemipentahydrate form.

[0010] The monohydrate is by weight of water from about 5.0% to about 7.1%, more preferably from about 5.6% to about 6.5% and most preferably about 5.6%. The monohydrate is further characterized by single crystal X-ray crystallography, and thermogravimetric analysis. The monohydrate form also exhibits identifiable signatures when examined by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy or near infrared spectroscopy.

[0011] The hemipentahydrate is by weight of water from about 11.9% to about 13.9%, more preferably from about 12.5% to about 13.2% and most preferably about 12.9%. The hemipentahydrate is further characterized by single crystal X-ray crystallography, and thermogravimetric analysis. The hemipentahydrate form also exhibits identifiable signatures when examined by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy or near infrared spectroscopy.

[0012] The temperature of nucleation and the rate of crystallization are the critical variables that control the ratio of hydrates formed. The nucleation temperature can be controlled by controlling the ratio of water to solute, the solution temperature, and the ratio of organic solvent to water.

[0013] The risedronate sodium hemipentahydrate is the thermodynamically favored form under the typical processing conditions described. Compositions comprise by weight of risedronate sodium hydrate from about 50% to about 100%, more preferably from about 80% to about 100%, most preferably from about 90% to about 100% risedronate sodium hemipentahydrate and from about 50% to about 0%, more preferably from about 20% to about 0%, most preferably from about 10% to about 0% risedronate sodium monohydrate.

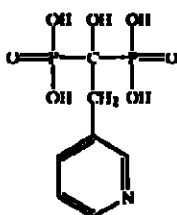
[0014] Altering the processing conditions as described can selectively produce the monohydrate crystal form. Compositions comprise by weight of risedronate sodium hydrate from about 50% to about 99%, more preferably from about 80% to about 99%, most preferably from about 95% to about 99% risedronate sodium monohydrate and from about 50% to about 1%, more preferably from about 20% to about 1%, most preferably from about 5% to about 1% risedronate sodium hemipentahydrate.

[0015] The invention further comprises pharmaceutical compositions containing the hemipentahydrate and monohydrate compounds.

Definitions and Usage of Terms

[0016] The following is a list of definitions for terms used herein:

[0017] The term "risedronate", as used herein, denotes 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid and has the following structure:



[0018] The compound risedronate is further described in U.S. Pat. No. 5,583,122, Benedict et al., assigned to the Procter & Gamble Co., issued Dec. 10, 1996, and "An American Conference, Bisphosphonates: Current Status and Future Prospects," The Royal College of Physicians, London, England, May 21-22, 1990, organized by IBC Technical Services, both references hereby are incorporated by reference.

[0019] As used herein, "solvent", is a substance capable of dissolving another substance to form a uniform solution. The solvent may either be polar or non-polar. Solvents are selected from the group consisting of alcohols, esters, ethers, ketones, amides, and nitriles. Most preferred is isopropanol.

The Process

[0020] The process according to the present invention is characterized in that the process described herein is readily adapted to industrial production. The following non-limiting examples illustrate the processes of the present invention.

[0021] The extent of hydration 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium can be controlled by varying the crystallization parameters to control the temperature of nucleation and rate of crystallization. The ratio of hemipentahydrate to monohydrate crystal forms in the product can be effectively controlled by varying the water to 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium ratio and the isopropanol to water ratio as well as the temperature (see below).

[0022] General Procedure

[0023] An aqueous solution of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium at 0-75° C., preferably 25-75° C., more preferably 45-75° C. will selectively yield either the monohydrate or the hemipentahydrate crystal forms depending upon the conditions of crystallization. The temperature of nucleation and the rate of crystallization governs the hydrate, varying the ratio of water: isopropanol and varying temperature and cooling ramp of the aqueous solution control the ratios of the hydration states formed.

[0024] Table I shows eight examples of reaction conditions which selectively produce 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium containing varying amounts in drate ratios. The theoretical moisture level for the monohydrate is 5.6% and for the emipentahydrate is 12.9%.

TABLE I

Ex- ample	Weight of Water (X = weight of compound 2)	Weight of isopropanol	IPA Addition Temp (° C.)	Cooling Ramp (° C.)	% H ₂ O KF
1	8.72X	1.94X	70	70 hold	5.7
2	22X	160% @ 0° C.	70	70-0 in 2 min.	5.9
3	7.2X	1.08X	75	75-60 in 4 hrs. Quench	9.8
4	9X	1.26X	75	60-25 in 2 hrs. 75-60 in 4 hrs.	11.4
5	8.2X	0.9X	60	60-25 in 2 hrs. 60 hold 4 hrs.	12.3
6	9.5X	1.05X	60	60-25 in 2 hrs.	13.0
7	8.2X	1.94X	60	60-25 in 2 hrs. 60 hold 4 hrs.	13.0
8	8.2X	1.15X	60	60-25 in 2 hrs.	13.1

EXAMPLE 1. Hemipentahydrate

[0025] Conditions leading to nucleation between 25-70° C., preferably 50-70° C. with a cooling ramp of 0.1-5° C. per minute, preferably 0.1-2° C. per minute produce the hemipentahydrate. The hemipentahydrate is formed by suspending 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in water at about 60° C., adjusting the pH to 4.7-5.0 with sodium hydroxide, adding isopropanol to the resulting solution, cooling the suspension and collecting the product by filtration.

EXAMPLE 2. Monohydrate

[0026] Conditions leading to nucleation above 45° C., preferably above 55° C. with appropriate time at temperature and without a cooling ramp or with a rapid quench produce the monohydrate. Maintaining the aqueous solution of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium at 70° C., the monohydrate slowly crystallizes and is isolated by filtration of the crystals from the hot solution. Conversely, quenching of the 70° C. aqueous solution directly into 0° C. isopropanol also yields the crystalline monohydrate.

Compositions

[0027] The compounds made herein may be used in pharmaceutical compositions. The term "pharmaceutical com-

position" means a dosage form comprised of a safe and effective amount of an active ingredient and pharmaceutically-acceptable excipients. The pharmaceutical compositions described herein are comprised of from about 0.1% to about 99%, preferably from about 0.5% to about 95% of a bisphosphonate active ingredient, and from about 1% to about 99.9%, preferably from 5.00% to about 99.90% of pharmaceutically-acceptable excipients. For risedronate sodium monohydrate or hemipentahydrate, an oral composition comprises, preferably 0.25% to 40%, preferably from about 0.5% to about 30% of a risedronate active ingredient and from about 60% to about 97%, preferably from about 70% to about 99.5% of pharmaceutically-acceptable excipients.

[0028] The phrase "safe and effective amount", as used herein means an amount of a compound or composition high enough to significantly positively modify the symptoms and/or condition to be treated, but low enough to avoid serious side effects (at a reasonable benefit/risk ratio), within the scope of sound medical judgment. The safe and effective amount of active ingredient for use in the method of the invention herein will vary with the particular condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy, the particular active ingredient being employed, the particular pharmaceutically-acceptable excipients utilized, and like factors within the knowledge and expertise of the attending physician.

[0029] The term "risedronate active ingredient" includes the risedronate, risedronate salts, and risedronate esters or any mixture thereof. Any pharmaceutically-acceptable, non-toxic salt or ester of risedronate may be used as the risedronate active ingredient in the dosage forms of the present invention. The salts of risedronate may be acid addition salts, in particular for risedronate the hydrochloride, but any pharmaceutically-acceptable, non-toxic organic or inorganic acid salt may be used. In addition, salts formed with the phosphonic acid group may be used, including, but not limited to alkali metal salts (K, Na) and alkaline earth metal salts (Ca, Mg) the Ca and Na salts being preferred.

[0030] Particularly, other esters of bisphosphonate which are suitable for use as the active ingredient herein are straight chain or branched chain C_1 - C_{18} alkyl esters, including, but not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, amyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, lauryl, myristyl, cetyl, and stearyl; straight chain or branched C_2 - C_{18} alkenyl, esters, including but not limited to vinyl, alkyl, undecenyl, and linolenyl; C_3 - C_8 cycloalkyl esters, including, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl; aryl ester, including, but not limited to phenyl, tolyl, xylyl, and naphthyl; alicyclic esters, including, but not limited to, menthyl; and aralkyl esters, including, but not limited to benzyl, and phenethyl.

[0031] The term "pharmaceutically-acceptable excipients" as used herein includes any physiologically inert, pharmacologically inactive material known to one skilled in the art, which is compatible with the physical and chemical characteristics of the particular active ingredient selected for use. Pharmaceutically-acceptable excipients include, but are not limited to, polymers, resins, plasticizers, fillers, lubricants, binders, disintegrants, solvents, co-solvents, buffer

systems, surfactants, preservatives, sweetening agents, flavoring agents, pharmaceutical grade dyes and pigments. All or part of the pharmaceutically-acceptable excipients contained in the pharmaceutical compositions described herein is used to make the film coating which is to be utilized in the novel oral dosage forms described herein.

[0032] The term "oral dosage form" as used herein means any pharmaceutical composition intended to be administered to the stomach of an individual via the mouth of said individual.

[0033] As stated hereinabove, pharmaceutically-acceptable excipients include, but are not limited to polymers, resins, plasticizers, fillers, lubricants, binders, disintegrants, solvents, co-solvents, surfactants, preservatives, sweetener agents, flavoring agents, buffer systems, pharmaceutical-grade dyes and pigments.

[0034] The preferred solvent is water.

[0035] Flavoring agents among those useful herein include those described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300, incorporated by reference herein. Dyes, or pigments among those useful herein include those described in Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition pp. 126-134, 1994 by the American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Press, incorporated by reference herein.

[0036] Preferred co-solvents include, but are not limited to, ethanol, glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol.

[0037] Preferred buffer systems include, but are not limited to potassium acetate, boric carbonic, phosphoric, succinic, malic, tartaric, citric, acetic, benzoic, lactic, glycolic, gluconic, glutaric and glutamic. Particularly preferred are phosphoric, tartaric, citric, and potassium acetate.

[0038] Preferred surfactants include, but are not limited to, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene monoalkyl ethers, sucrose monoesters and lanolin esters and ethers.

[0039] Preferred preservatives include, but are not limited to, phenol, alkyl esters of parahydroxybenzoic acid, benzoic acid and the salts thereof, boric acid and the salts thereof, sorbic acid and the salts thereof, chlorbutanol, benzyl alcohol, thimerosal, nitromersol, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, methyl paraben, and propyl paraben. Particularly preferred are the salts of benzoic acid, cetylpyridinium chloride, methyl paraben and propyl paraben.

[0040] Preferred sweeteners include, but are not limited to, sucrose, glucose, saccharin, and aspartame. Particularly preferred are sucrose and saccharin.

[0041] Preferred binders include, but are not limited to methycellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, povidone, acacia, guar gum, xanthan gum and tragacanth. Particularly preferred are methycellulose, carboxymethylcellulose, xanthan gum, guar gum, povidone and sodium carboxymethylcellulose.

[0042] Preferred fillers include, but are not limited to lactose, sucrose, maltodextrin, mannitol, starch, and microcrystalline cellulose.

[0043] Preferred plasticizers include, but are not limited to polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl phthalate, and castor oil, acetylated monoglycerides, and triacetin.

[0044] Preferred lubricants include, but are not limited to, magnesium stearate, stearic acid, and talc.

[0045] Preferred disintegrants include, but are not limited to, croscopolone, sodium carboxymethyl starch, sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, alginate acid, clays, and ion exchange resins.

[0046] Preferred polymers include but are not limited to hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) alone and/or in combination with hydroxypropylcellulose (HPC), carboxymethylcellulose, acrylic resins such as Eudragit® RL3(R), manufactured by Rohm Pharma GmbH Weiderstadt, West Germany, methylcellulose, ethylcellulose, and polyvinylpyrrolidone or other commercially available film-coating preparations such as Dri-Klear, manufactured by Crompton & Knowles Corp., Mahwah, N.J. or Opadry manufactured by Colorcon, West Point, Pa.

[0047] Other formulations which may be used to administer the bisphosphonate active ingredient. Such formulations include but are not limited to gel formulations as disclosed in WO97/29754 and EP 0 407 344; effervescent formulations as disclosed in WO97/44017; isotonic formulations as disclosed in U.S. Pat. No. 5,730,715; and transdermal formulations as disclosed in EP 0 407 345.

[0048] The compositions of the present invention allow for greater flexibility in dosage administration and dosing intervals. For example, the compositions of the present invention may be dosed daily, weekly, biweekly or monthly. The safe and effective amount will vary with the particular condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the severity of the condition, the duration of treatment, and the nature of concurrent therapy.

What is claimed is:

1. A process for selectively producing 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate comprising the steps of:

- (a) providing an aqueous solution of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium;
- (b) heating the aqueous solution to a temperature from about 45° C. to about 75° C.;
- (c) adding a solvent to the aqueous solution; and
- (d) optionally cooling the aqueous solution.

2. The process of claim 1 wherein the solvent is selected from the group consisting of alcohols, esters, ethers, ketones, amides, and nitriles.

3. The process of claim 2 wherein the aqueous solution is heated to a temperature from about 55° C. to about 75° C.

4. The process of claim 2 wherein the aqueous solution is heated to about 70° C.

5. The process of claim 4 wherein the aqueous solution is not cooled.

6. The process of claim 5 wherein the solvent is isopropanol.

7. The process of claim 2 wherein the aqueous solution is heated to a temperature from about 50° C. to about 70° C.

8. The process of claim 7 wherein the aqueous solution is cooled at a rate of about 0.1° C. to about 5° C. per minute.

9. The process of claim 7 wherein the aqueous solution is cooled at a rate of about 0.1° C. to about 2° C. per minute.

10. The process of claim 9 wherein the solvent is isopropanol.

11. The process of claim 7 wherein the aqueous solution is heated to about 60° C.

12. The process of claim 11 wherein the aqueous solution is cooled to about 25° C. in about 2 hours.

13. The process of claim 12 wherein the solvent is isopropanol.

14. The process of claim 11 wherein the aqueous solution is maintained at about 60° C. for about 4 hours then cooled to about 25° C. in about 2 hours.

15. The process of claim 14 wherein the solvent is isopropanol.

16. A pharmaceutical composition comprising 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium wherein the 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium is from about 50% to about 100% hemipentahydrate and from about 50% to about 0% monohydrate.

17. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium is from about 80% to about 100% hemipentahydrate and from about 20% to about 0% monohydrate.

18. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium is from about 90% to about 100% hemipentahydrate and from about 10% to about 0% monohydrate.

* * * * *



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

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

(2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario TERCERO (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473, Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la C.C. # 79.152.473 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante

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

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

09 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTIDUECERO

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

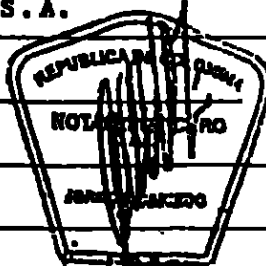
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

ccc11831951

75

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

Como Notario Vientiseis del Circulo de
Notarios de la Camara de Comercio de Cali, esta copia
concede con original que se ha presentado
Bogotá D. C. - Colombia

09 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VIENTISEIS

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

CERTIFICA

NIT: 890300466-5

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA
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 BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS

cccc11831952

DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA (LICITAS O ENAJENABLES). 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 MISION 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 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(RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C C.14949561

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

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
EMILIO SARDI-APARICIO

ccc11831953

77 28

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

SEGUNDO RENGLON
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

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

CUARTO RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582

QUINTO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708

SUPLENTES

PRIMER RENGLON
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES
C.C.16625960

SEGUNDO RENGLON
VICTOR RICARDO ROSA GARCIA
C.C.6811102

TERCER RENGLON
CARLOS ALBERTO JIMENEZ COLLAZOS
C.C.16702695

CUARTO RENGLON
ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C.14984104

QUINTO RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ

Como Notario Veintiséis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia
09 ACO 2006
GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES

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(ON) NOMBRADO(S):

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

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

CERTIFICA

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

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS 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

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: lo.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE

ccc11831955

DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL 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 LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER EN 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

~~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 PERMITIR 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 EXPLORACIONES, 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

81

24

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 FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS 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 PACÍFICO 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 39 DE CALI
 RENOV : POR EL AÑO 2005

Como Notario Público de Comercio, bajo el Nro. 7050-2, hago constar que esta copia coincide con el original que se ha presentado
 Bogotá D.C. - Colombia

03 ABR 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
 RENOV : 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
RENOVO : 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
RENOVO : 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
RENOVO : 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
FECHA DE SU PUBLICACION EN EL BOLETIN NOTICIAS DE INSCRIPCIONES, SIEMPRE Y CUANDO
DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION
TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 18 DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO 2005 HORA: 12:29:57

EL SECRETARIO

Claudia Villalobos de Buitrago



RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-019211- -00001-0000
Fee: 2006-10-26 16:48:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYR
Eve: 378 FASENACIONALI
C-2-2-2-2-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 82,850
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50105179	24/10/2006	246,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50109746	26/10/2006	94,500.00
REY REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50109747	26/10/2006	128,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-019211- -00001-0000
Fee: 2008-10-26 18:49:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Evo: 378 FASENACIONALI
E=100 ORDENADOR TES

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION 2000-12

1

OPOSICION A:

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

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 06-019.211
Solicitante: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Apoderado: JIMENA ESCOBAR URIBE
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"PROCESO PARA CONTROLAR UNA ESTRUCTURA CRISTALINA DE
RISEDRONATO".
Gaceta: 566 de 31-07-2006 Página 463– Número de Publicación 304

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.488-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.28.31 E-mail: <u>Info@reyes-abogados.com</u> Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia)) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo

84 27

5 Comprobante de pago No. 06-82,850 (Oposición) Fecha Octubre 26 de 2006
(Prórroga) Fecha _____

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: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 06-019-211

TÍTULO SOLICITADO: "Proceso para controlar una estructura cristalina de Risedronato"

PUBLICACIÓN: Gaceta 566 de 31-07-2006, número de publicación 304

PRIORIDAD : US 60/491,222 de julio 30 de 2003

SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

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 **06-019-211**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en

los fundamentos y consideraciones de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS

3.1. El proceso para la preparación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxiethylideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada, revelado en la solicitud 06-019-211, carece de novedad y nivel inventivo teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- La patente americana US 2002/002282 A1 "SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE METHOD FOR INHIBITING BONE RESORPTION" publicada el 3 de enero de 2002, revela métodos de preparación del hemipentahidrato y monohidrato a través del control de la temperatura de nucleación y la tasa de cristalización, así como composiciones que contienen una o dos de las formas hidratadas.

Más específicamente, la solicitud en cuestión se refiere a un método selectivo de cristalización de un bifosfonato bigeminal como es Risedronato de Sodio, en sus formas de hemipentahidrato y monohidrato; en la columna 1, parágrafo 21, se describe que el grado de hidrato del ácido Risedrónico sódico puede ser controlado por la variación de los parámetros de cristalización como el control de la temperatura de nucleación y la tasa de cristalización, en donde la proporción de la forma cristalina hemipentahidrato a monohidrato en el producto puede ser controlada variando la proporción de agua de Ácido Risedrónico y la proporción de Isopropanol a agua así como la de la temperatura.

Como complemento a lo anteriormente descrito, el ejemplo 1 de la patente americana en mención revela la obtención de la forma hemipentahidrato:

EXAMPLE 1. Hemipentahydrate

[0025] Conditions leading to nucleation between 25-70° C., preferably 50-70° C. with a cooling ramp of 0.1-5° C. per minute, preferably 0.1-2° C. per minute produce the hemipentahydrate. The hemipentahydrate is formed by suspending 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonic acid in water at about 60° C., adjusting the pH to 4.7-5.0 with sodium hydroxide, adding isopropanol to the resulting solution, cooling the suspension and collecting the product by filtration.

Supone lo expuesto que la anterioridad publicada en 2002 revelaba la forma de inducir la cristalización del Risedronato como Hemipentahidrato mediante el control de algunos factores como, la tasa o la proporción de agua a soluto, la temperatura de la solución, la proporción del solvente orgánico: agua y el ajuste de pH.

Con el propósito de ilustrar en mejor forma la identidad existente entre el ejemplo 1º de la anterioridad mencionada y la solicitud en trámite, llamo la atención del Despacho hacia el siguiente paralelo:

SOLICITUD COLOMBIANA EN TRÁMITE CO 06-019-211	US 2002/0002282 A1
Reivindicación 1: a) Disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, <u>ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico sódico</u> y una <u>base orgánica</u> en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6 para formar una solución; b) Calentar la solución de aproximadamente 50°C a 60°C para formar una solución caliente; c) Filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada; d) Ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4.7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido del paso (b) para formar una solución neutralizada; e) Enfriar la solución neutralizada a una temperatura entre 20°C y 40°C para formar una	Ejemplo 1: Condiciones de nucleación entre 25° y 70°C, preferiblemente entre 50° y 70°C y con una tasa de enfriamiento de 0.1 a 5°C por minuto, preferiblemente 0.1 a 2°C por minuto, producen el Hemipentahidrato. El hemipentahidrato es formado suspendiendo el <u>ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico sódico</u> en agua a 60°C, ajustando el pH ente 4.7 -5.0 con <u>hidróxido de sodio</u>, adicionando isopropanol a la solución resultante, enfriando la suspensión y colectando el producto

31
88

SOLICITUD COLOMBIANA EN TRÁMITE CO 06-019-211	US 2002/0002282 A1
lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico; f) Agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de 4.7 a 5.2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico sódico en la forma cristalina hemipentahidratada; y g) Aislar la sal del ácido 3-piridil-1-Hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico sódico hemipentahidratada.	por filtración.

Aunque el proceso revelado en el ejemplo 1 de la patente americana US 2002/0002282 es más corto que el revelado en la solicitud colombiana en trámite, y en esa medida no anticipa textualmente la materia pretendida en ésta, no lo es menos que la evidente identidad entre los pasos esenciales de uno y otro procesos permite concluir que el segundo carece de Novedad en el sentido material de la expresión:

- ✓ En ambos casos se genera una solución de ácido Risedrónico sódico en agua y en isopropanol;
- ✓ En los dos procesos se adiciona una base orgánica como por ejemplo NaOH para ajustar pH o proporcionar un pH determinado;
- ✓ En los procesos comparados la solución debe calentarse a más o menos 60°C;
- ✓ En ambos casos coinciden las etapas de enfriamiento y filtración.
- ✓ En los dos procesos el pH ajustado está alrededor de 4.5 y 5.0;
- ✓ Por supuesto, en ambos casos se obtiene el mismo resultado, es decir, el Hemipentahidrato de Ácido Risedrónico.

Aunque se reitera que la revelación de la anterioridad explicada resta Novedad a la materia reivindicada, si en gracia de discusión se aceptara tesis según la cual las únicas anterioridades que afectan ese requisito son las que incluyen revelaciones textuales, la existencia de la publicación US 2002/0002282 A1

entraría a afectar entonces, en forma concomitante, el requisito de Nivel Inventivo.

En ese sentido es del caso hacer notar que una persona medianamente versada en la materia técnica respectiva, conociendo la materia revelada en la tantas veces citada publicación US 2002/0002282 A1, es decir, el proceso de menos etapas y en condiciones de temperatura, pH, etc., que permite obtener como producto final EL HEMIPENTAHIDRATO DE ÁCIDO RISEDÓNICO, necesariamente derivaría el objeto ahora reivindicado en la solicitud que nos ocupa.

Adicionalmente, es necesario aclarar que las reivindicaciones 2 a 4, 7 y 13 de la solicitud colombiana en trámite también carecen de novedad y nivel inventivo por las razones siguientes:

- ❖ **Reivindicación 2: el porcentaje de alcohol isopropílico a agua en el paso a) es de preferencia 1:6.7; con mayor preferencia es de 1:5.9 a 1:9.1; esta condición es desvirtuada si se tiene en cuenta que en la tabla 1 de la patente americana US 2002/0002282 (página 2) se revelan algunos ejemplos de condiciones de reacción para producir selectivamente el hemipentahidrato y en donde se muestran las cantidades de agua y de isopropanol necesarias para tal fin; si se observa lo correspondiente a los ejemplos 6, 7 y 8, vemos que la proporción de alcohol isopropílico a agua es de 1.05:9.5; 1.39:8.2 y 1.15:8.2 respectivamente, es decir que se encuentra dentro del rango descrito como de preferencia de la reivindicación 2.**

TABLE 1

Ex- ample	Weight of Water (g) = Weight of Glycerol (g)	Weight of Isopropanol (g)	HA Addition (g)	Cooling Rate (°C/min)	pH
1	8.72X	2.94X	70	7 °C/min	5.7
2	8.72X	10.96X	70	7 °C/min	5.9
3	7.2X	1.95X	75	7.5-80 °C/min	5.9
4	6X	1.75X	75	60-75 °C/min	11.2
5	8.2X	0.9X	80	60-75 °C/min	12.3
6	9.5X	1.65X	80	60-75 °C/min	13.0
7	8.2X	1.36X	80	80 °C/min	13.0
8	8.2X	1.15X	80	60-75 °C/min	13.1

- ❖ Reivindicación 3: *la base inorgánica en el paso a) se selecciona del grupo que comprende NaOH, NaOCH₃ y NaOC(O)CH₃, de preferencia NaOH; si observamos nuevamente lo revelado en el ejemplo 1 de la patente americana US 2002/0002282, vemos que también se hace uso de NaOH para ajustar el pH de la solución.*
- ❖ Reivindicación 4: *La temperatura del paso b) es de 52°C a 58°C, de preferencia es 55°C; si observamos el ejemplo 1 nuevamente, vemos que el rango propuesto de temperatura es de 25 a 70°C y más preferiblemente entre 50 y 70°C; en consecuencia el rango contemplado en la reivindicación 4 se encuentra contenido en el rango revelado en el ejemplo 1.*
- ❖ Reivindicación 7: *la temperatura del paso e) es de 20°C a 40°C, de preferencia 20 a 30°C, con mayor preferencia la temperatura es de 25°C; si observamos la tabla 1 mencionada e incluida anteriormente, vemos que la temperatura que se prefiere como de enfriamiento final es de 25°C, la cual es obtenida por un descenso gradual de 0.1 a 2°C por minuto.*
- ❖ Reivindicación 13: *el producto aislado en el paso (g) se aísla mediante filtración; recordemos de nuevo que el ejemplo 1 tantas veces mencionado de la patente americana US 2002/0002282 describe que el producto es colectado mediante filtración.*

Teniendo en cuenta lo anterior, queda demostrada no solo la similitud de etapas y de las condiciones de temperatura y proporción de solventes, sino, se reitera, el hecho de que en ambos procesos se obtiene como producto final la SAL DEL ÁCIDO RISEDRÓNICO EN LA FORMA CRISTALINA HEMIPENTAHIDRATADA.

- Ahora bien, en lo referente a la forma de presentación de hemipentahidrato de una de las sales de una molécula existente en el estado de la técnica, como es el ácido risedrónico, es del caso recordar que nada tiene de novedoso o inventivo el hecho de que un principio activo se encuentre en forma monohidratada, pues resulta evidente que la hidratación o la deshidratación de moléculas son métodos ampliamente conocidos y empleados en la industria química.

El polimorfismo, en los términos de la Farmacia Práctica de Remington¹, es "la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de un sistema cristalino". (Subrayado fuera de texto).

Los sólidos pueden existir, de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en formas cristalinas o amorfas. En las formas amorfas las partículas componentes no presentan una disposición interna ordenada, sino que se encuentran distribuidas al azar. Por el contrario, en las formas cristalinas se presenta un arreglo interno ordenado y regular de las partículas, que implica la apreciación de formas geométricas definidas. Un polimorfo es una fase -o arreglo- cristalino sólido de un compuesto conocido, dado por el sometimiento de la molécula a diversas condiciones de ambiente, temperatura, tiempo o acción de solventes. Un ejemplo típico de una sustancia con manifestaciones polimórficas es el agua en su estado sólido, cuyas variantes se manifiestan bajo conceptos conocidos, en forma de hielo y nieve.²

El descubrimiento del polimorfismo como propiedad de las entidades químicas se atribuye al farmacéutico Martín Enrique Klaproth en 1798. La tesis según la cual los mismos elementos químicos pueden adoptar formas sólidas diversas

¹ Farmacia Práctica de Remington, VII – Preparados farmacéuticos y su elaboración, Robert E. King, Páginas 1912 y 1913

² Forma y estructura de los cristales, J. Garrido, Editorial Alambra, México 1973, Página 212 – Características de las formas cristalinas.

– polimorfos - y mostrar propiedades físicas diferentes, se atribuye a Louis Jacques Thénard (1777-1857) y Jean Baptiste Biot (1774-1862)³.

En el mismo sentido hago notar que los hidratos son una forma de presentarse las sustancias cuando éstas cristalizan en el disolvente universal –el agua- y retienen moléculas del disolvente en la red de cristalización; es por ello que se consideran aplicables al caso en estudio algunos argumentos relacionados con la carencia de nivel inventivo envuelta en la caracterización de sustancias químicas en función de su forma de presentación polimórfica.

De igual manera, es importante resaltar que el hábito cristalino es la descripción de la apariencia externa macroscópica de un cristal. Dicha apariencia depende de factores manipulables como son temperatura, presión, velocidad de cristalización, concentración de saturación, e inclusive, la influencia de sustancias extrañas y campos de fuerza exteriores al cristal⁴.

Una vez conocido el hábito cristalino de una sustancia, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes, un gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito, sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo.

Las alteraciones en el hábito cristalino que no suponen variaciones en la red cristalina interna de la molécula no reportan avance técnico alguno, en la medida en que simplemente muestran una estructura macroscópica diferente, como se describe en *Thermochimica Acta* (1995) 1-59⁵.

Por lo expuesto, la caracterización de simples modificaciones morfológicas en el hábito cristalino es fácil de obtener mediante variaciones en los parámetros mencionados anteriormente⁶, siendo un ejemplo gráfico la simple alteración en minutos del tiempo de cristalización, concepto obvio para un técnico en la materia y razón suficiente para reiterar la carencia de nivel inventivo.

³ A. R. Vema, P. Krishna – "Polytypism in crystals". John Willey and Son Inc., New York 1966.

⁴ J. Garrido. Forma y estructura de los Cristales, (obra citada), capítulo V, página 204

⁵ Obra. Cit. Página 2

⁶ Ver cita número 12

Por todo lo anterior reitero que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de 2000, razón por la cual no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16 y 18 (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:

- Patente americana US 2002/0002282 A1 "SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE METHOD FOR INHIBITING BONE RESORPTION" publicada el 3 de enero de 2002.

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.



US 20020002282A1

57
94(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) Pub. No.: **US 2002/0002282 A1**
Cazer et al. (43) Pub. Date: **Jan. 3, 2002**(54) **SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF
3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1-
BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE
HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE**(76) Inventors: **Frederick Dana Cazer, Earlville, NY
(US); Gregory Eugene Parry,
Lawrenceville, NJ (US); Dennis
Michael Billings, Norwich, NY (US);
Nancy Lee Redman-Furey, Smyrna,
NY (US)****Correspondence Address:
James C. Kellerman
The Procter & Gamble Co.
Health Care Research Center
8700 Mason-Montgomery Road
Mann, OH 43040 (US)**(21) Appl. No.: **09/771,823**(22) Filed: **Jan. 29, 2001****Related U.S. Application Data**(63) Non-provisional of provisional application No.
60/179,505, filed on Feb. 1, 2000.**Publication Classification**(51) Int. Cl.⁷ **C07F 9/58**
(52) U.S. Cl. **546/22**(57) **ABSTRACT**

The present invention discloses 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate, methods of preparing the hemipentahydrate or monohydrate through control of the nucleation temperature and rate of crystallization and pharmaceutical compositions containing one or both of the hydrate forms.

38
95

SELECTIVE CRYSTALLIZATION OF 3-PYRIDYL-1-HYDROXYETHYLIDENE-1,1- BISPHOSPHONIC ACID SODIUM AS THE HEMIPENTAHYDRATE OR MONOHYDRATE

CROSS REFERENCE

[0001] This application claims priority under Title 35, United States Code 119(e) from Provisional application Ser. No. 60/179,503, filed Feb. 1, 2000.

TECHNICAL FIELD

[0002] The present invention relates to 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate, compositions containing said hemipentahydrate and/or monohydrate and methods of selective crystallization of the hemipentahydrate or monohydrate.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Bisphosphonates such as 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) have been proposed for use in the treatment of diseases of bone and calcium metabolism. Such diseases include osteoporosis, hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, osteolytic bone metastases, myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis, arthritis, neuritis, bursitis, tendinitis and other inflammatory conditions. Paget's disease and heterotopic ossification are currently successfully treated with both EHDP (ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid) and RISEDRONATE.

[0004] The bisphosphonates tend to inhibit the resorption of bone tissue, which is beneficial to patients suffering from excessive bone loss. However, in spite of certain analogies in biological activity, all bisphosphonates do not exhibit the same degree of biological activity. Some bisphosphonates have serious drawbacks with respect to the degree of toxicity in animals and the tolerability or negative side effects in humans. The salt and hydrate forms of bisphosphonates alter both their solubility and their bioavailability.

[0005] It is known in the literature that some bisphosphonic acids and their salts are capable of forming hydrates. risedronate sodium exists in three hydration states: mono, hemipenta and anhydrous. Crystallization procedures which selectively yield the hemipentahydrate form or the monohydrate form are desirable. This application describes the hemipentahydrate and the monohydrate crystal forms, the compositions containing said hemipentahydrate and monohydrate crystal forms and selective formation of these crystals.

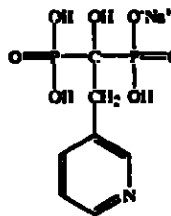
SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention discloses 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate, compositions containing said hemipentahydrate and/or monohydrate and methods of selective crystallization of the hemipentahydrate or monohydrate. The temperature of nucleation and the rate of crystallization are the critical variables that control the ratio of hydrates formed.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PRESENT INVENTION

[0007] The present invention is directed to a 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemi-

pentahydrate and monohydrate and compositions containing said hemipentahydrate and monohydrate. A novel process is also disclosed for the selective crystallization of the geminal bisphosphonate, risedronate sodium, 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium as the hemipentahydrate and as the monohydrate.



Risedronate Sodium

[0008] Risedronate sodium, the mono sodium salt of risedronate, exists in three crystalline hydration states: anhydrous, mono and hemipentahydrate. The monohydrate and hemipentahydrate are preferred.

[0009] The hemipentahydrate is the thermodynamically preferred crystalline form under typical processing conditions based on the observation that monohydrate crystals converted to the hemipentahydrate form.

[0010] The monohydrate is by weight of water from about 5.0% to about 7.1%, more preferably from about 5.6% to about 6.5% and most preferably about 5.6%. The monohydrate is further characterized by single crystal X-ray crystallography, and thermogravimetric analysis. The monohydrate form also exhibits identifiable signatures when examined by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy or near infrared spectroscopy.

[0011] The hemipentahydrate is by weight of water from about 11.9% to about 13.9%, more preferably from about 12.5% to about 13.2% and most preferably about 12.9%. The hemipentahydrate is further characterized by single crystal X-ray crystallography, and thermogravimetric analysis. The hemipentahydrate form also exhibits identifiable signatures when examined by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy or near infrared spectroscopy.

[0012] The temperature of nucleation and the rate of crystallization are the critical variables that control the ratio of hydrates formed. The nucleation temperature can be controlled by controlling the ratio of water to solute, the solution temperature, and the ratio of organic solvent to water.

[0013] The risedronate sodium hemipentahydrate is the thermodynamically favored form under the typical processing conditions described. Compositions comprise by weight of risedronate sodium hydrate from about 50% to about 100%, more preferably from about 80% to about 100%, most preferably from about 90% to about 100% risedronate sodium hemipentahydrate and from about 50% to about 0%, more preferably from about 20% to about 0%, most preferably from about 10% to about 0% risedronate sodium monohydrate.

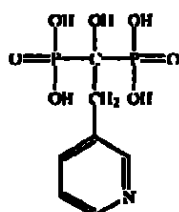
[0014] Altering the processing conditions as described can selectively produce the monohydrate crystal form. Compositions comprise by weight of risedronate sodium hydrate from about 50% to about 99%, more preferably from about 80% to about 99%, most preferably from about 95% to about 99% risedronate sodium monohydrate and from about 50% to about 1%, more preferably from about 20% to about 1%, most preferably from about 5% to about 1% risedronate sodium hemipentahydrate.

[0015] The invention further comprises pharmaceutical compositions containing the hemipentahydrate and monohydrate compounds.

Definitions and Usage of Terms

[0016] The following is a list of definitions for terms used herein:

[0017] The term "risedronate", as used herein, denotes 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid and has the following structure:



[0018] The compound risedronate is further described in U.S. Pat. No. 5,583,122, Benedict et al., assigned to the Procter & Gamble Co., issued Dec. 10, 1996, and "An American Conference, Bisphosphonates: Current Status and Future Prospects," The Royal College of Physicians, London, England, May 21-22, 1990, organized by IBC Technical Services, both references hereby are incorporated by reference.

[0019] As used herein, "solvent", is a substance capable of dissolving another substance to form a uniform solution. The solvent may either be polar or non-polar. Solvents are selected from the group consisting of alcohols, esters, ethers, ketones, amides, and nitriles. Most preferred is isopropanol.

The Process

[0020] The process according to the present invention is characterized in that the process described herein is readily adapted to industrial production. The following non-limiting examples illustrate the processes of the present invention.

[0021] The extent of hydration 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium can be controlled by varying the crystallization parameters to control the temperature of nucleation and rate of crystallization. The ratio of hemipentahydrate to monohydrate crystal forms in the product can be effectively controlled by varying the water to 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium ratio and the isopropanol to water ratio as well as the temperature (see below).

[0022] General Procedure

[0023] An aqueous solution of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium at 0-75° C., preferably 25-75° C., more preferably 45-75° C. will selectively yield either the monohydrate or the hemipentahydrate crystal forms depending upon the conditions of crystallization. The temperature of nucleation and the rate of crystallization governs the hydrate, varying the ratio of water: isopropanol and varying temperature and cooling ramp of the aqueous solution control the ratios of the hydration states formed.

[0024] Table 1 shows eight examples of reaction conditions which selectively produce 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium containing varying hemipenta to drate ratios. The theoretical moisture level for the monohydrate is 5.6% and for the emipentahydrate is 12.9%.

TABLE 1

Ex- ample	Weight of Water (X = weight of compound)	Weight of isopropanol	IPA Addition Temp (° C.)	Cooling Ramp (° C.)	% H ₂ O KF
1	8.72X	2.94X	70	70 hold	5.7
2	22X	100X @ 60° C.	70	70-0 in 2 min. Quench	5.9
3	7.2X	1.08X	75	75-60 in 4 hrs 60-25 in 2 hrs	9.6
4	9X	1.26X	75	75-60 in 4 hrs 60-25 in 2 hrs	11.4
5	8.2X	0.9X	60	60 hold 4 hrs. 60-35 in 2 hrs.	12.3
6	9.5X	1.05X	60	60-25 in 2 hrs	13.0
7	8.2X	1.36X	60	60 hold 4 hrs. 60-25 in 2 hrs.	13.0
8	8.2X	1.15X	60	60-25 in 2 hrs	13.1

EXAMPLE 1. Hemipentahydrate

[0025] Conditions leading to nucleation between 25-70° C., preferably 50-70° C. with a cooling ramp of 0.1-5° C. per minute, preferably 0.1-2° C. per minute produce the hemipentahydrate. The hemipentahydrate is formed by suspending 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in water at about 60° C., adjusting the pH to 4.7-5.0 with sodium hydroxide, adding isopropanol to the resulting solution, cooling the suspension and collecting the product by filtration.

EXAMPLE 2. Monohydrate

[0026] Conditions leading to nucleation above 45° C., preferably above 55° C. with appropriate time at temperature and without a cooling ramp or with a rapid quench produce the monohydrate. Maintaining the aqueous solution of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium at 70° C., the monohydrate slowly crystallizes and is isolated by filtration of the crystals from the hot solution. Conversely, quenching of the 70° C. aqueous solution directly into 0° C. isopropanol also yields the crystalline monohydrate.

Compositions

[0027] The compounds made herein may be used in pharmaceutical compositions. The term "pharmaceutical com-

position" means a dosage form comprised of a safe and effective amount of an active ingredient and pharmaceutically-acceptable excipients. The pharmaceutical compositions described herein are comprised of from about 0.1% to about 99%, preferably from about 0.5% to about 95% of a bisphosphonate active ingredient, and from about 1% to about 99.9%, preferably from 5.00% to about 99.90% of pharmaceutically-acceptable excipients. For risedronate sodium monohydrate or hemipentahydrate, an oral composition comprises, preferably 0.25% to 40%, preferably from about 0.5% to about 30% of a risedronate active ingredient and from about 60% to about 97%, preferably from about 70% to about 99.5% of pharmaceutically-acceptable excipients.

[0028] The phrase "safe and effective amount", as used herein means an amount of a compound or composition high enough to significantly positively modify the symptoms and/or condition to be treated, but low enough to avoid serious side effects (at a reasonable benefit/risk ratio), within the scope of sound medical judgment. The safe and effective amount of active ingredient for use in the method of the invention herein will vary with the particular condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy, the particular active ingredient being employed, the particular pharmaceutically-acceptable excipients utilized, and like factors within the knowledge and expertise of the attending physician.

[0029] The term "risedronate active ingredient" includes the risedronate, risedronate salts, and risedronate esters or any mixture thereof. Any pharmaceutically-acceptable, non-toxic salt or ester of risedronate may be used as the risedronate active ingredient in the dosage forms of the present invention. The salts of risedronate may be acid addition salts, in particular for risedronate the hydrochloride, but any pharmaceutically-acceptable, non-toxic organic or inorganic acid salt may be used. In addition, salts formed with the phosphonic acid group may be used, including, but not limited to alkali metal salts (K, Na) and alkaline earth metal salts (Ca, Mg) the Ca and Na salts being preferred.

[0030] Particularly, other esters of bisphosphonate which are suitable for use as the active ingredient herein are straight chain or branched chain C_1 - C_{18} alkyl esters, including, but not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, amyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, lauryl, myristyl, cetyl, and stearyl; straight chain or branched C_2 - C_{18} alkenyl, esters, including but not limited to vinyl, alkyl, undecyl, and lauryl; C_3 - C_8 cycloalkyl esters, including, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl; aryl ester, including, but not limited to phenyl, tolyl, xylyl, and naphthyl; alicyclic esters, including, but not limited to, menthyl; and aralkyl esters, including, but not limited to benzyl, and phenethyl.

[0031] The term "pharmaceutically-acceptable excipients" as used herein includes any physiologically inert, pharmacologically inactive material known to one skilled in the art, which is compatible with the physical and chemical characteristics of the particular active ingredient selected for use. Pharmaceutically-acceptable excipients include, but are not limited to, polymers, resins, plasticizers, fillers, lubricants, binders, disintegrants, solvents, co-solvents, buffer

systems, surfactants, preservatives, sweetening agents, flavoring agents, pharmaceutical grade dyes and pigments. All or part of the pharmaceutically-acceptable excipients contained in the pharmaceutical compositions described herein is used to make the film coating which is to be utilized in the novel oral dosage forms described herein.

[0032] The term "oral dosage form" as used herein means any pharmaceutical composition intended to be administered to the stomach of an individual via the mouth of said individual.

[0033] As stated hereinabove, pharmaceutically-acceptable excipients include, but are not limited to polymers, resins, plasticizers, fillers, lubricants, binders, disintegrants, solvents, co-solvents, surfactants, preservatives, sweetener agents, flavoring agents, buffer systems, pharmaceutical-grade dyes and pigments.

[0034] The preferred solvent is water.

[0035] Flavoring agents among those useful herein include those described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300, incorporated by reference herein. Dyes, or pigments among those useful herein include those described in Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition pp. 126-134, 1994 by the American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Press, incorporated by reference herein.

[0036] Preferred co-solvents include, but are not limited to, ethanol, glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol.

[0037] Preferred buffer systems include, but are not limited to potassium acetate, boric carbonic, phosphoric, succinic, malic, tartaric, citric, acetic, benzoic, lactic, glycolic, gluconic, glutaric and glutamic. Particularly preferred are phosphoric, tartaric, citric, and potassium acetate.

[0038] Preferred surfactants include, but are not limited to, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene monalkyl ethers, sucrose monesters and lanolin esters and ethers.

[0039] Preferred preservatives include, but are not limited to, phenol, alkyl esters of parahydroxybenzoic acid, benzoic acid and the salts thereof, boric acid and the salts thereof, sorbic acid and the salts thereof, chlorbutanol, benzyl alcohol, thimerosal, nitromersol, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, methyl paraben, and propyl paraben. Particularly preferred are the salts of benzoic acid, cetylpyridinium chloride, methyl paraben and propyl paraben.

[0040] Preferred sweeteners include, but are not limited to, sucrose, glucose, saccharin, and aspartame. Particularly preferred are sucrose and saccharin.

[0041] Preferred binders include, but are not limited to methycellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carbomer, povidone, acacia, guar gum, xanthan gum and tragacanth. Particularly preferred are methycellulose, carbomer, xanthan gum, guar gum, povidone and sodium carboxymethylcellulose.

[0042] Preferred fillers include, but are not limited to lactose, sucrose, maltodextrin, mannitol, starch, and microcrystalline cellulose.

[0043] Preferred plasticizers include, but are not limited to, polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl phthalate, and castor oil, acetylated monoglycerides, and triacetin.

[0044] Preferred lubricants include, but are not limited to, magnesium stearate, stearic acid, and talc.

[0045] Preferred disintegrants include, but are not limited to, croscopollose, sodium carboxymethyl starch, sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, alginic acid, clays, and ion exchange resins.

[0046] Preferred polymers, include but are not limited to hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) alone and/ or in combination with hydroxypropylcellulose (HPC), carboxymethylcellulose, acrylic resins such as Eudragit® R1300, manufactured by Rohm Pharma GmbH Weiderstadt, West Germany, methylcellulose, ethylcellulose, and polyvinylpyrrolidone or other commercially available film-coating preparations such as Dri-Klear, manufactured by Crompton & Knowles Corp., Mahwah, N.J. or Opadry manufactured by Colorcon, West Point, Pa.

[0047] Other formulations which may be used to administer the bisphosphonate active ingredient. Such formulations include but are not limited to gel formulations as disclosed in WO97/29754 and EP 0 407 344; effervescent formulations as disclosed in WO97/44017; intrapleural formulations as disclosed in U.S. Pat. No. 5,730,715; and transdermal formulations as disclosed in EP 0 407 345.

[0048] The compositions of the present invention allow for greater flexibility in dosage administration and dosing intervals. For example, the compositions of the present invention may be dosed daily, weekly, biweekly or monthly. The safe and effective amount will vary with the particular condition being treated, the age and physical condition of the patient being treated, the severity of the condition, the duration of treatment, and the nature of concurrent therapy.

What is claimed is:

1. A process for selectively producing 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium hemipentahydrate and monohydrate comprising the steps of:

- (a) providing an aqueous solution of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium;
- (b) heating the aqueous solution to a temperature from about 45° C. to about 75° C.;
- (c) adding a solvent to the aqueous solution; and
- (d) optionally cooling the aqueous solution.

2. The process of claim 1 wherein the solvent is selected from the group consisting of alcohols, esters, ethers, ketones, amides, and nitriles.

3. The process of claim 2 wherein the aqueous solution is heated to a temperature from about 55° C. to about 75° C.

4. The process of claim 2 wherein the aqueous solution is heated to about 70° C.

5. The process of claim 4 wherein the aqueous solution is not cooled.

6. The process of claim 5 wherein the solvent is isopropanol.

7. The process of claim 2 wherein the aqueous solution is heated to a temperature from about 50° C. to about 70° C.

8. The process of claim 7 wherein the aqueous solution is cooled at a rate of about 0.1° C. to about 5° C. per minute.

9. The process of claim 7 wherein the aqueous solution is cooled at a rate of about 0.1° C. to about 2° C. per minute.

10. The process of claim 9 wherein the solvent is isopropanol.

11. The process of claim 7 wherein the aqueous solution is heated to about 60° C.

12. The process of claim 11 wherein the aqueous solution cooled to about 25° C. in about 2 hours.

13. The process of claim 12 wherein the solvent is isopropanol.

14. The process of claim 11 wherein the aqueous solution is maintained at about 60° C. for about 4 hours then cooled to about 25° C. in about 2 hours.

15. The process of claim 14 wherein the solvent is isopropanol.

16. A pharmaceutical composition comprising 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium wherein the 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium is from about 50% to about 100% hemipentahydrate and from about 50% to about 0% monohydrate.

17. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium is from about 80% to about 100% hemipentahydrate and from about 20% to about 0% monohydrate.

18. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid sodium is from about 90% to about 100% hemipentahydrate and from about 10% to about 0% monohydrate.

* * * * *