

95 103

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1

OPOSICION A:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados

☐ Marcas de Productos o Servicios

☐ Marca Colectiva

☐ Marca de Certificación

☐ Lema Comercial

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 08 007.949 ✓

Solicitante: PANACEA BIOTEC LTD.

Apoderado: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO.

Título de la nueva creación o denominación del signo:
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y SUS PROCESOS.

Gaceta 602 de 31 de Marzo de 2009, N° de publicación 1441.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

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

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

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

Justificación: Ver Anexo

5

Comprobante de pago No. 09-43,463
09-43,464

(Oposición) Fecha Junio 12 de 2009
(Prórroga) Fecha Junio 12 de 2009

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

☒

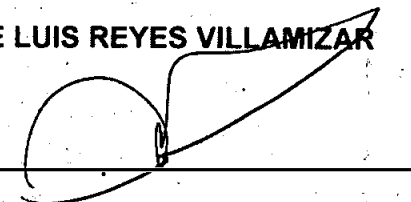
Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

REYES & REYES

A B O G A D O S

S ñor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 08 007.949 ✓

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA Y SUS PROCESOS.

PUBLICACIÓN: Gaceta 602 de 31 de Marzo de 2009, N° de
publicación 1441.

PRIORIDAD: IN 1681/DEI/2005 de 29/06/2005. ✓

SOLICITANTE: PANACEA BIOTEC LTD. ✓

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO. ✓

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICION

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

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **08 007.949**,
por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos
14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en
los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite **08 007.949** que se refiere a una composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agente(s) activo(s) o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH independientes y un polímero hidrófilo en una proporción de 1:20 hasta 20:1; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde dicha composición proporciona un tiempo quieto inicial donde 5- 15% o menos del ingrediente(s) activo(s) se libera seguido de una liberación sostenida de ingrediente(s) activo(s), de tal manera que la composición dispone de unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados; no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, y ante la reivindicación textual de un “método de uso” de una composición de liberación modificada que comprende al menos un agente activo y un sistema polimérico, específicamente en su reivindicación 18, es relevante señalar que dicha pretensión resulta inaceptable a la luz de la Decisión 486, en tanto los “usos” son una categoría excluida del concepto de “Productos o Procedimientos” que establece el artículo 14 de la norma citada. Lo anterior, además, en consonancia con reiteradas interpretaciones de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que, aún si en gracia de discusión los usos o métodos terapéuticos fuesen permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente, y en forma simultánea, con los requisitos materiales de patentabilidad, es decir, novedad, nivel Inventivo y aplicación industrial. Además de anotar que respecto del pretendido “uso” el tercer requisito resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías sería del resorte de la profesión médica, y no, por supuesto, de las actividades industriales.

En otro aspecto, y esta vez refiriéndonos a la falta de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que dentro del estado de la técnica, se reconocen dentro de la categoría de “comprimidos especiales” a aquellos comprimidos que presentan algunas características farmacocinéticas diferentes a las descritas para los comprimidos convencionales, y que dentro de esta categoría, los de mayor utilización son los sublinguales, bucales, masticables, efervescentes, multicapas, vaginales, de implantación, recubiertos y de liberación controlada¹. A estos últimos en mención, corresponderían las características de la formulación que reivindica la solicitud colombiana en trámite. Específicamente, y dentro de las posibilidades de la liberación controlada que se reconocen en el estado de la técnica, las características de la formulación contenida en las reivindicaciones de la solicitud en cuestión, puede clasificarse como una formulación de liberación sostenida, en donde el principio activo se libera de forma continua cierta cantidad de fármaco durante un periodo de tiempo generalmente largo². Como cualquier persona medianamente versada en la materia también debe reconocer, este tipo de formulaciones pueden obtenerse por distintos métodos, siendo el mas simple, la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera lo suficientemente vizcosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo³. Evidentemente la formulación descrita por la solicitud en cuestión, corresponde a una formulación que obtiene sus características de liberación sostenida a través de la inserción del fármaco en un sistema polimérico dual hinchable, tal y como se

¹ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, página 142.

² Ibid. Página 145.

³ Ibid. Página 145.

expone claramente en la reivindicación 1. Además, y teniendo en cuenta que dentro de dichas características descritas para la formulación reivindicada por la solicitud en trámite, se hace mención del hinchamiento a través del uso de polímeros que atribuyan características hidrofílicas a dicha matriz polimérica, es relevante señalar que dichas características también son ampliamente reconocidas en el estado de la técnica, dentro de los mecanismos posibles para una liberación controlada, mecanismos tales como los descritos para los sistemas de liberación controlada tipo matrices hidrofílicas. Siendo mas específicos, los polímeros que se involucran para obtener la formulación reivindicada por la solicitud en cuestión, son polímeros claramente definidos y comúnmente utilizados en el estado de la técnica para la elaboración de este tipo de formulaciones, siendo estos polímeros correspondientes a polímeros naturales o semisintéticos, éteres de celulosa y polímeros de ácido acrílico⁴.

En otras palabras, el tipo de formulaciones a las que se refiere la solicitud colombiana en trámite, corresponden a las características de la formulaciones de liberación controlada convencionales y ampliamente descritas en el estado de la técnica, y cualquier persona medianamente versada en la materia podría en principio involucrar cualquier fármaco en dicho tipo de formulaciones, aplicando adecuadamente los respectivos ensayos de preformulación y formulación.

Prueba de la versatilidad con que se pueden involucrar diversos tipos de fármacos en este tipo de formulaciones, es lo contenido en los capítulos reivindicatorios de documentos publicados con anterioridad a la fecha de prioridad reivindicada por la solicitud en cuestión, tales como la patente Europea EP 0581676 publicada el 02 de febrero de 1994, la publicación internacional WO 99/18932 publicada el 22 de Abril de 1999, la publicación internacional WO 02/41876 publicada el 30 de Mayo de 2002 , la patente americana US 6 093420 publicada el 25 de Julio de 2000 y la publicación internacional WO 03/086353 publicada el 23 de Octubre de 2003 , en donde además es importante resaltar el uso de la misma clase de polímeros para la obtención del mecanismo de liberación controlada.

Para finalizar, y esta vez refiriéndonos a la falta de novedad de la invención, es importante resaltar que existen documentos que revelan con anterioridad la inclusión de algunos de los principios activos mencionados por la solicitud

⁴ Véase por ejemplo, WO 99/18932.

colombiana en tramite en el mismo tipo de formulaciones de liberación modificada, veamos:

La publicación internacional WO 2004/066910 publicada el 12 de Agosto de 2004 revela:

1. A solid oral controlled release pharmaceutical composition for administration to a subject in need thereof comprising:

- (a) a therapeutically effective amount of a pharmaceutically active ingredient; and
- (b) a controlled release modifying complex

wherein said complex comprises:

- (i) a primary release modifying agent;
- (ii) a secondary release modifying agent; and
- (iii) an auxiliary release modifying agent wherein said primary, secondary and auxiliary release modifying agents are present in amounts that synergistically extend the release of the pharmaceutically active ingredient.

(...)

- (i) a primary release modifying agent selected from low molecular weight hydrophilic polymers;
- (ii) a secondary release modifying agent selected from high molecular weight hydrophilic polymers; and
- (iii) an auxiliary release modifying agent selected from the starch derivatives

(...)

23. The pharmaceutical composition of claim 22, wherein the low soluble high dose API or a derivative is selected from Oxcarbazepine, Oxyphenbutazone, Paracetamol, Phenindione, Phenobarbitone, Phenylbutazone, Phenylsulphathiazole, Piperazine phosphate, Proguanil hydrochloride, Promethazine theoclate, Propylthiouracil, Quinidine sulphate, Quinine sulphate, Quinidochlor, Rifampicin, Simvastatin, Spironolactone,

(...)

26. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the low soluble low dose API or a derivative is selected from the group consisting of Alprazolam, Amiloride hydrochloride, Astemizole, Atorvastatin, Benzhexol hydrochloride,

(...)

29. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the primary release modifying agent is a low molecular weight polyethylene oxide.

(...)

37. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition further comprises at least one pharmaceutically acceptable additive selected from diluents, fillers, binders, glidants, and lubricants.

38. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition further comprises an optional coating which is designed for the modification of drug release.

(...)

La publicación internacional WO 2005/020993 publicada el 10 de Marzo de 2005 revela:

1. A solid pharmaceutical composition comprising an active ingredient selected among tacrolimus and analogues thereof, wherein less than 20% w/w of the active ingredient is released within 0.5 hours, when subjected to an in vitro dissolution test using USP Paddle method and using 0.1 N HCl as dissolution medium.

(...)

9. The composition according to claim 8, wherein less than 40 w/w% of the active pharmaceutical ingredient is released within 8 hours, preferably within 15 hours.

(...)

12. The composition according to claim 1 comprising a solid dispersion or solid solution of active ingredient in a hydrophilic or water-miscible vehicle and one or more modifying release agents.

(...)

17. The composition according to claim 12, wherein the hydrophilic or water-miscible vehicle is selected from the group consisting of polyethylene glycols, polyoxyethylene oxides, poloxamers, polyoxyethylene stearates, poly-epsilon caprolactone, polyglycolized glycerides such as Gelucire®, and mixtures thereof.

(...)

18. The composition according to claim 12, wherein the hydrophilic or water-miscible vehicle is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidones, polyvinyl-polyvinylacetate copolymers (PVP-PVA), polyvinyl alcohol (PVA), polymethacrylic polymers (Eudragit RS; Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E), cellulose derivatives including hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, pectins, cyclodextrins, galactomannans, alginates, carragenates, xanthan gums and mixtures thereof.

(...)

50. Use of the solid composition according to claim 1 for the preparation of a controlled or modified release solid dosage form.

La publicación internacional WO 2004/026314 publicada el 01 de Abril de 2004 revela:

2. The oral dosage form comprising oxcarbazepine according to claim 1 which, when administered once a day, is released to produce constant MHD plasma levels over 24 hours.

3. The oral dosage form according to claim 1 or 2 consisting of a tablet core and a coating wherein the core comprises oxcarbazepine, optionally, a filler, and at least one further excipient selected from cellulose ethers, carboxyvinyl polymer of acrylic acid cross linked with alkyl ethers of sucrose or pentaerythritol and polymethacrylates.

(...)

9. The oral dosage form according to any one of claims 3 to 8 comprising as a filler microcrystalline cellulose.

(...)

Como se puede apreciar, en estas anterioridades se revela la inclusión de atorvastatina, oxcarbazepina, levetiracetam y simvastatina en matrices compuestas por compuestos del mismo tipo (poliméricas hidrofílicas) que permiten una liberación controlada de dicho principio activo. Específicamente se hace mención de compuestos tales como celulosa microcristalina, óxido de polialquilenos, gomas polisacáridas naturales, derivados de ácido alginico, pectina, ácidos poliacrílicos entrecruzados, poliacrilatos, así como la presencia opcional de otros excipientes tales como diluentes, desintegrantes, rellenos, agentes de cubierta, entre otros.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar porque incurre en una improcedencia directa de patentabilidad al reivindicar un método de uso de una formulación farmacéutica, y en segundo lugar porque carece tanto de novedad como de nivel inventivo al incluir principios activos en formulaciones farmacéuticas ampliamente descritas y convencionalmente usadas con anterioridad en el estado de la técnica.

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

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

- Capítulos reivindicatorios de todas las publicaciones mencionadas en el acápite de Fundamentos de la Oposición.
- Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, página 142, 145 y 399 a 402.

VII. ANEXOS

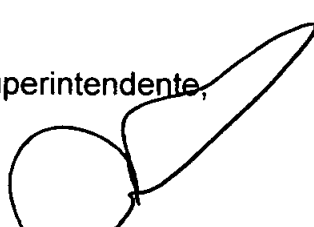
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

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

VIII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,


JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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



(11) Publication number : **0 581 676 A2**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(21) Application number : **93401957.1**

(51) Int. Cl.⁵ : **A61K 9/20**

(22) Date of filing : **27.07.93**

(30) Priority : **30.07.92 US 922312**

(43) Date of publication of application :
02.02.94 Bulletin 94/05

(84) Designated Contracting States :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

(71) Applicant : **EDWARD MENDELL CO., INC.**
2981 Route 22
Patterson, NY 12563-9970 (US)

(72) Inventor : **Baichwal, Anand R.**
5 Kendell Dr. , Wappinger Fall, New York
N.Y. 12590 (US)
Inventor : **Stanforth, John N.**
High Trees, 170 Bloomfield Road
Bath, BA2 2AT (GB)

(74) Representative : **Beauchamps, Georges et al**
Cabinet Z.Weinstein 20, avenue de Friedland
F-75008 Paris (FR)

(54) **Agglomerated hydrophilic complexes with multi-phasic release characteristics.**

(57) The present invention relates to a controlled release formulation which includes a therapeutically active medicament, a heterodisperse gum matrix, a pharmaceutically acceptable diluent, and an effective amount of a pharmaceutically acceptable surfactant and/or wetting agent to provide a multi-phasic controlled release of a therapeutically active medicament. The invention also relates to a method of preparing the same.

EP 0 581 676 A2

TABLE 20

EXAMPLE 21

	<u>Ingredient</u>	<u>mg/tab</u>	<u>%</u>	<u>G/350g</u>
5	Excipient	750.0	88.64	487.50
	PPA HCl	75.0	8.86	48.75
	Lubritab™	16.92	2.00	11.00
10	<u>Mag. Stear.</u>	<u>4.23</u>	<u>0.50</u>	<u>2.75</u>
	TOTAL	846.15	100%	550g

PPA HCl = Phenylpropanolamine Hydrogen Chloride

Mag. Stear. = Magnesium Stearate

The examples provided above are not meant to be exclusive. Many other variations of the present invention would be obvious to those skilled in the art, and are contemplated to be within the scope of the appended claims.

Claims

1. A controlled-release oral solid dosage form for absorption of an active medicament in the gastro-intestinal tract, comprising
 - an effective amount of a medicament to render a therapeutic effect;
 - a controlled release excipient comprising a heterodisperse gum matrix comprising a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum capable of cross-linking said heteropolysaccharide gum in the presence of aqueous solutions, the ratio of said heteropolysaccharide gum to said homopolysaccharide gum being from about 1:3 to about 3:1; and
 - an inert pharmaceutical diluent selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, and mixtures thereof, the ratio of said inert diluent to said heterodisperse gum matrix being from about 3:7 to about 7:3;
 - and an effective amount of a pharmaceutically acceptable surfactant or wetting agent to provide a multi-phasic release of said medicament when said dosage form is exposed to aqueous fluid.
2. A controlled release oral solid dosage form, comprising
 - (i) a heterodisperse gum matrix comprising xanthan and locust bean gum in a ratio of about 1:1;
 - (ii) an inert pharmaceutically acceptable diluent selected from the group consisting of a monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, and mixtures thereof, the ratio of said diluent to said heterodisperse gum matrix being from about 3:7 to about 7:3;
 - (iii) an effective amount of a medicament to render a therapeutic effect; and
 - (iv) from about 1 to about 10 by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or wetting agent, said surfactant or wetting agent being selected from the group consisting of anionic surfactants, cationic surfactants, amphoteric surfactants, non-ionic surfactants, and mixtures of any of the foregoing, said medicament having a multi-phasic release of said medicament when exposed to aqueous fluid.
3. The oral solid dosage form of claims 1 or 2, wherein said a heteropolysaccharide gum comprises xanthan gum and said homopolysaccharide gum comprises locust bean gum.
4. The oral solid dosage form of claim 1, wherein said surfactant or wetting agent comprises from about 1 to about 10 percent of said formulation, by weight.
5. The oral solid dosage form of claims 1 or 2, which releases said medicament according to bi-phasic kinetics.
6. The oral solid dosage form of claims 1 or 2, wherein the ratio of said inert diluent to said heterodisperse gum matrix is about 1:1.

7. The oral solid dosage form of claims 1 or 2, wherein said surfactant or wetting agent is selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable anionic surfactants, cationic surfactants, amphoteric (amphipathic/amphophilic) surfactants, non-ionic surfactants, and mixtures of any of the foregoing.
8. The oral solid dosage form of claim 7, wherein said surfactant or wetting agent is an anionic surfactant selected from the group consisting of monovalent alkyl carboxylates, acyl lactylates, alkyl ether carboxylates, N-acyl sarcosinates, polyvalent alkyl carbonates, N-acyl glutamates, fatty acid-polypeptide condensates, sulfuric acid esters, alkyl sulfates (including sodium lauryl sulfate (SLS)), ethoxylated alkyl sulfates, ester linked sulfonates (including docusate sodium or dioctyl sodium succinate (DSS)), alpha olefin sulfonates, phosphated ethoxylated alcohols; a cationic surfactant selected from the group consisting of monoalkyl quaternary ammonium salts, dialkyl quaternary ammonium compounds, amidoamines, aminimides; an amphoteric surfactant selected from the group consisting of N-substituted alkyl amides, N-alkyl betaines, sulfobetaines, N-alkyl 6-aminopropionates; a non-ionic surfactant selected from the group consisting of polyoxyethylene compounds, ethoxylated alcohols, ethoxylated esters, ethoxylated amides, polyoxypropylene compounds, propoxylated alcohols, ethoxylated/propoxylated block polymers, propoxylated esters, alkanolamides, amine oxides, fatty acid esters of polyhydric alcohols, ethylene glycol esters, diethylene glycol esters, propylene glycol esters, glyceryl esters, polyglyceryl fatty acid esters, sorbitan esters, sucrose esters, glucose (dextrose) esters; or mixtures of any of the foregoing.
9. The oral solid dosage form of claim 1, wherein said surfactant or wetting agent is a wetting agent selected from the group consisting of acacia, benzalkonium chloride, cholesterol, emulsifying wax, docusate sodium, glyceryl monostearate, lanolin alcohols, lecithin, poloxamer, poloxyethylene castor oil derivatives, poloxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxyethylene stearates, sodium lauryl sulfates, sorbitan esters, stearic acid, triethanolamine, and mixtures of any of the foregoing.
10. The oral solid dosage form of claim 7, wherein said surfactant or wetting agent is selected from the group consisting of sodium lauryl sulfate/polyethylene glycol (PEG) 6000 and sodium lauryl sulfate/PEG 6000/stearic acid.
11. The oral solid dosage form of claim 7, wherein said surfactant or wetting agent comprises sodium lauryl sulfate, docusate sodium, or a combination of sodium lauryl sulfate and docusate sodium.
12. The oral solid dosage form of claims 1-11, wherein said therapeutically active medicament is selected from the group consisting of antihistamines, analgesics, anti-inflammatory agents, gastro-intestinals, antiemetics, anti-epileptics, vasodilators, anti-tussive agents, expectorants, anti-asthmatics, antispasmodics, hormones, diuretics, anti-hypotensives, bronchodilators, anti-inflammatory steroids, antibiotics, antihemorrhoidals, hypnotics, psychotropics, antidiarrheals, mucolytics, sedatives, decongestants, laxatives, antacids, vitamins, and stimulants.
13. The oral solid dosage form of claims 1-12 which is a tablet.
14. A method of treating a human patient, comprising orally administering to the patient the oral solid dosage form of claims 1-13.
15. A method for preparing an oral solid dose formulation providing a multi-phasic release of a therapeutically active medicament when said dosage form is exposed to aqueous or gastric fluid, comprising
 - mixing a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum capable of cross-linking said heteropolysaccharide gum in the presence of aqueous solutions, such that the ratio of said heteropolysaccharide gum to said homopolysaccharide gum is from about 1:3 to about 3:1, to obtain a heterodisperse gum matrix;
 - adding an inert pharmaceutical diluent selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, and mixtures thereof, to said heterodisperse gum matrix such that the ratio of said inert diluent to said heterodisperse gum matrix is from about 3:7 to about 7:3;
 - adding an effective amount of a medicament to render a therapeutic effect, and
 - adding an effective amount of a pharmaceutically acceptable surfactant or wetting agent to provide a multi-phasic release of said medicament when said dosage form is exposed to aqueous fluid.
16. A method for preparing a controlled release dosage form which exhibits multi-phasic release of a medicament incorporated therein, comprising

preparing a controlled release multi-phasic excipient by mixing (i) a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum capable of cross-linking said heteropolysaccharide gum in the presence of aqueous solutions, such that the ratio of said heteropolysaccharide gum to said homopolysaccharide gum is from about 1:3 to about 3:1, with (ii) an inert pharmaceutical diluent selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, and mixtures thereof, the ratio of said inert diluent to said heterodisperse gum matrix being from about 3:7 to about 7:3; and (iii) a pharmaceutically acceptable surfactant or wetting agent;

adding a therapeutically effective amount of a medicament to said controlled release multi-phasic excipient; and tableting said mixture of controlled release multi-phasic excipient and medicament, said surfactant or wetting agent being included in an amount sufficient to provide a multi-phasic release of said medicament from said tablet when said tablet is exposed to aqueous fluids.

17. The method of claims 15 or 16, further comprising compressing the final mixture into tablets.

18. The method of claims 15 or 16, wherein from about 1 to about 10 percent by weight surfactant or wetting agent is added.

19. The method of claims 15 or 16, wherein said surfactant or wetting agent is selected from the group consisting of anionic surfactants, cationic surfactants, amphoteric surfactants, non-ionic surfactants, and mixtures of any of the foregoing.

20. A controlled release multi-phasic pharmaceutical excipient, comprising:

a heterodisperse gum matrix comprising a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum capable of cross-linking said heteropolysaccharide gum in the presence of aqueous solutions, the ratio of said heteropolysaccharide gum to said homopolysaccharide gum being from about 1:3 to about 3:1;

an inert pharmaceutical diluent selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, and mixtures thereof, the ratio of said inert diluent to said heterodisperse gum matrix being from about 3:7 to about 7:3; and

from about 1 to about 20 percent by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or wetting agent.

21. The pharmaceutical excipient of claim 20, wherein said heteropolysaccharide gum comprises xanthan gum and said homopolysaccharide gum comprises locust bean gum, and said inert diluent comprises lactose, dextrose, sucrose, fructose, microcrystalline cellulose, xylitol, sorbitol or mixtures thereof.

22. The pharmaceutical excipient of claim 20, wherein said surfactant or wetting agent comprises from about 1 to about 10 percent of said formulation by weight.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 August 2004 (12.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/066910 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K**
- (21) International Application Number:
PCT/IB2004/000274
- (22) International Filing Date: 26 January 2004 (26.01.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
130/MUN/2003 31 January 2003 (31.01.2003) IN
60/517,589 5 November 2003 (05.11.2003) US
- (71) Applicant: **GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.** [IN/IN]; B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai-400 026 (IN).
- (72) Inventors: **KANNAN, Muthaiyyun, Esakki**; c/o Glenmark Pharmaceuticals Ltd., B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai-400 026 (IN). **KRISHNAN, Anandi**; c/o Glenmark Pharmaceuticals Ltd.,

B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai-400 026 (IN). **SAPRE, Beena, Amol**; c/o Glenmark Pharmaceuticals Ltd., B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai-400 026 (IN). **SHAH, Chitra**; c/o Glenmark Pharmaceuticals Ltd., B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai-400 026 (IN). **PATIL, Atul**; c/o Glenmark Pharmaceuticals Ltd., B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai-400 026 (IN).

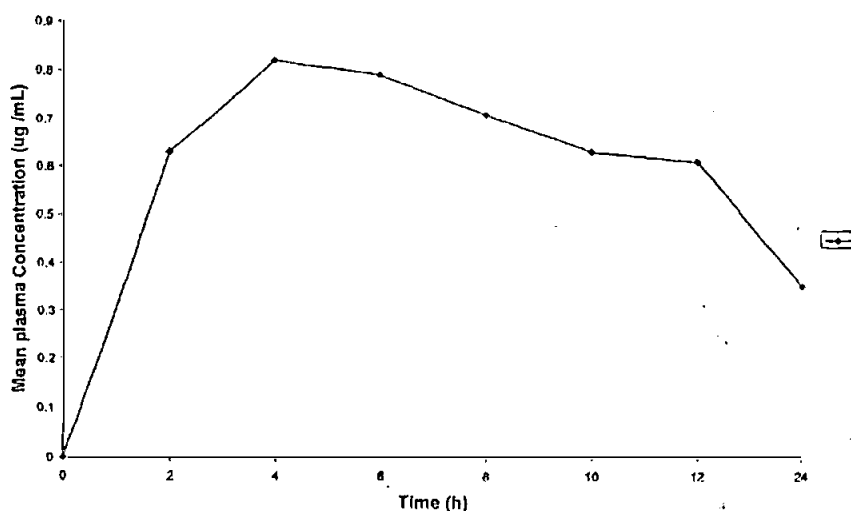
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

[Continued on next page]

(54) Title: CONTROLLED RELEASE MODIFYING COMPLEX AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

Plasma Concentration of Clarithromycin 500 mg Extended Release tablets



(57) Abstract: Disclosed is a controlled release modifying complex for solid suitable comprises modifying excipients. The release modifying an auxiliary release thereof, wherein modifying agents effect and ingredient.oral controlled release pharmaceutical for an once-a-day administration. The active pharmaceutical ingredient, compositions composition a release complex and other required pharmaceutically acceptable release modifying complex comprises a primary agent, a secondary release modifying agent and modifying agent or varying combinations said primary, secondary and auxiliary release are present in amounts that synergistically extend the release of active pharmaceutical ingredient.

WO 2004/066910 A2

CLAIMS

1. A solid oral controlled release pharmaceutical composition for administration to a subject in need thereof comprising:

5 (a) a therapeutically effective amount of a pharmaceutically active ingredient; and

(b) a controlled release modifying complex wherein said complex comprises:

(i) a primary release modifying agent;

10 (ii) a secondary release modifying agent; and

(iii) an auxiliary release modifying agent wherein said primary, secondary and auxiliary release modifying agents are present in amounts that synergistically extend the release of the pharmaceutically active ingredient.

15 2. A solid oral controlled release pharmaceutical composition for administration to a subject in need thereof comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a pharmaceutically active ingredient; and

20 (b) a controlled release modifying complex wherein said complex comprises:

(i) a primary release modifying agent; or

(ii) a secondary release modifying agent; and

25 (iii) an auxiliary release modifying agent wherein said primary, secondary and auxiliary release modifying agents are present in amounts that synergistically extend the release of the pharmaceutically active ingredient.

3. A solid oral controlled release pharmaceutical composition for administration to a subject in need thereof
30 comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a pharmaceutically active ingredient; and

(b) a controlled release modifying complex wherein said complex comprises:

(i) a primary release modifying agent selected from low molecular weight hydrophilic polymers;

(ii) a secondary release modifying agent selected from high molecular weight hydrophilic polymers; and

5 (iii) an auxiliary release modifying agent selected from the starch derivatives

wherein said primary, secondary and auxiliary release modifying agents are present in amounts that synergistically extend the release of the pharmaceutically active ingredient.

10 4. A solid oral controlled release pharmaceutical composition for administration to a subject in need thereof comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a pharmaceutically active ingredient; and

15 (b) a controlled release modifying complex wherein said complex comprises:

(i) a primary release modifying agent selected from low molecular weight hydrophilic polymers; or

(ii) a secondary release modifying agent selected from 20 high molecular weight hydrophilic polymers; and

(iii) an auxiliary release modifying agent selected from the starch derivatives

wherein said primary, secondary and auxiliary release modifying agents are present in amounts that synergistically 25 extend the release of the pharmaceutically active ingredient.

5. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the dosage form is a tablet, caplet or capsule.

6. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the active pharmaceutical ingredient is a macrolide or azide 30 antibiotic or a derivative thereof.

7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the macrolide is an erythromycin derivative or its pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.

8. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the azide is azithromycin, or its pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.

9. The pharmaceutical composition of claim 7, wherein the erythromycin derivative is selected from the group consisting of clarithromycin, josamycin, midecamycin, kitamycin, roxithromycin, rokitamycin, oleandomycin, miocamycin, flurithromycin, and rosaramicin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

10. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the active pharmaceutical ingredient is a penicillin antibiotic or a derivative thereof.

11. The pharmaceutical composition of claim 10, wherein the penicillin derivative is selected from the group consisting of Amoxicillin, Ampicillin, Ampicillin Sodium, Apalcillin, Aspoxicillin, Azlocillin, Aztreonam, Bacampicillin, Cabenicillin, Carfecillin, Carindacillin, Ciclacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

12. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the active pharmaceutical ingredient is a cephalosporin antibiotic or a derivative thereof.

13. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the cephalosporin derivative is selected from the group consisting of Cefacetrile, Cefadroxil, Cefaloridine, Cefalothin Sodium, Cefapirin, Cefazaflur, Cefazedone, Cefazolin, Cefradine, Ceftezole, Cefsulodin Sodium, Cefamandole, Cefonicid, Cefoperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefbuperazone, Cefoxitin, Cefminox, Cefmetazole, Cefotetan, Loracarbef, Cefmenoxime, Cefodizime Sodium, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Ceftazidime, Ceftiolene, Ceftizoxime, Ceftriaxone, Cefepime, Cefetecol, Cefpirome, Cefquinome, Cefalosporin C, Cefozopran Hydrochloride, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycine, Cefatrizine, Cefdinir, Cefetamet Pivoxil, Cefixime, Ceforanide, Cefotiam, Cefpodoxime, Cefpodoxime Proxetil, Cefprozil,

20

Cefradine, Cefroxadine, Cefteram Pivoxil, Ceftibuten, Cefuroxime Axetil, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

14. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the
5 active pharmaceutical ingredient is a quinolone antibiotic or a derivative thereof.

15 15. The pharmaceutical composition of claim 14, wherein the quinolone derivative is selected from the group consisting of Nalidixic Acid, Cinoxacin, Oxolinic Acid, Flumequine, Pipemidic Acid, Rosoxacin, Norfloxacin, Lomefloxacin, Ofloxacin, Enrofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Amifloxacin, Fleroxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Pefloxacin, Rufloxacin, Sparfloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin, and their
15 pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

16. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the
active pharmaceutical ingredient is a high soluble high dose API or a derivative thereof.

17. The pharmaceutical composition of claim 16, wherein
20 the high soluble high dose API or a derivative is selected from the group consisting of Acebutolol hydrochloride, Amantadine hydrochloride, Aminocaproic acid, Aminophylline, Amodiaquine hydrochloride, Ascorbic acid, Bupropion hydrochloride, Carbenoxolone sodium, Cefuroxime sodium, Chloroquine phosphate,
25 Chloroquine sulphate, Chlorpromazine hydrochloride, Ciprofloxacin hydrochloride, Cloxacillin sodium, Cycloserine, Diltiazem hydrochloride, Diethyl carbamazine citrate, Doxycycline hydrochloride, Ethosuximide, Ferrous gluconate, Isoniazid, Levamisole hydrochloride, Levetiracetam, Lincomycin
30 hydrochloride, Mebeverine hydrochloride, Mepyramine maleate, Metformin hydrochloride, Metoprolol tartrate, Metoprolol succinate, Niacin, Nicotinamide, Nicotinic acid, Oxprenolol hydrochloride, Oxytetracycline hydrochloride, Penicillamine, Pentobarbitone sodium, Phenoxy Methyl Penicillin K, Phenytoin
35 Sodium, Piperazine adipate, Potassium chloride, Procainamide.

hydrochloride, Propranolol hydrochloride, Pseudoephedrine hydrochloride, Quinalbarbitone sodium, Quinine bisulphate, Ranitidine hydrochloride, Sodium amino salicylate, Sodium fusidate, sodium valproate, Streptomycin sulphate, Tetracycline
5 hydrochloride, Topiramate, Troxidone, Verapamil hydrochloride and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

18. The pharmaceutical composition of claim 17, wherein the active ingredient is Nicotinic acid.

10 19. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the active pharmaceutical ingredient is a high soluble low dose API or a derivative thereof.

20. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the high soluble low dose API or a derivative is selected from
15 the group consisting of Amitriptylline hydrochloride, captopril, Clonidine hydrochloride, Colchicin, Cyclophosphamide, Diphenhydramine hydrochloride, Dothiepen hydrochloride, Doxepin hydrochloride Ephedrine hydrochloride, Ergometrine maleate, Ergometrine tartrate, Fenfluramine hydrochloride, Folic acid,
20 Glyceryl trinitrate, Hyoscine hydrobromide, Hyoscine buytlbromide, Imipramine hydrochloride, Isoprenaline sulphate, Isosorbide dinitrate, Isosorbide-5-mononitrate, Levocetirizine hydrochloride, Methadone hydrochloride, Methdilazine hydrochloride, Metoclopramide hydrochloride, Neostigmine
25 bromide, Oxybutynin hydrochloride, Perindopril erbumine, Pethidine hydrochloride, Phenformin hydrochloride, Pheniramine maleate, Phenobarbitone sodium, Primaquine phosphate, Promethazine hydrochloride, Propantheline bromide, Propranolol hydrochloride, Pyridoxine hydrochloride, Salbutamol sulphate,
30 Terbutaline sulphate, Thiamine hydrochloride, Timolol maleate, Tizanidine hydrochloride, Trifluoperazine hydrochloride, Triflupromazine hydrochloride, Triprolidine hydrochloride, Warfarin sodium and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

21. The pharmaceutical composition of claim 20, wherein the active ingredient is Oxybutynin hydrochloride.

22. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the active pharmaceutical ingredient is a low soluble high dose API
5 or a derivative thereof.

23. The pharmaceutical composition of claim 22, wherein the low soluble high dose API or a derivative is selected from the group consisting of Acetazolamide, Allopurinol, Atenolol, Carbamazepine, Cefadroxil, Cephalexin, Chloramphenicol, Cefuroxime Axetil, Chlorthalidone, Cilastazol, Cimetidine,
10 Clarithromycin, Clofazimine, Dapsone, Diclofenac sodium, Diiodohydroxy quinolone, Diloxanide furoate, Disulfiram, Erythromycin, Erythromycin estolate, Erythromycin stearate, Ethacrynic acid, Ethionamide,, Ethopropazine hydrochloride, Ferrous fumarate, Fluconazole, Flurbiprofen, Furazolidone,
15 Griseofulvin, Hydrochlorthiazide, Ibuprofen, Itraconazole, Ketoconazole, Ketoprofen, Labetalol hydrochloride, Levodopa, Linezolid, Lithium carbonate, Magaldrate, Mebendazole, Mefenamic acid, Megestrol acetate, Mercaptopurine, Mesalamine, Nalidixic
20 acid, Nateglinide, Niclosamide, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxcarbazepine, Oxyphenbutazone, Paracetamol, Phenindione, Phenobarbitone, Phenylbutazone, Phenylsulphathiazole, Piperazine phosphate, Proguanil hydrochloride, Promethazine theoclate, Propylthiouracil, Quinidine sulphate, Quinine sulphate,
25 Quinidochlor, Rifampicin, Simvastatin, Spironolactone, Succinylsulphathiazole, Sulphadiazine, Sulphadimethoxine, Sulphadimidine, Sulphafurazole, Sulphaphenazole, Thiabendazole, Tinidazole, Tolbutamide, Triamterene, Sulphamethoxazole and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and
30 hydrates.

24. The pharmaceutical composition of claim 23, wherein the active ingredient is Clarithromycin.

25. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the active pharmaceutical ingredient is a low soluble low dose API
35 or a derivative thereof.

23

26. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein the low soluble low dose API or a derivative is selected from the group consisting of Alprazolam, Amiloride hydrochloride, Astemizole, Atorvastatin, Benzhexol hydrochloride, 5 Betamethasone, Bromhexine hydrochloride, Bromocryptine mesylate, Buprenorphine hydrochloride, carbimazole, Chlordiazepoxide, Citalopram, Cortisone acetate, cyproheptadine hydrochloride, diazepam, Desloratadine, Dexamethasone hydrochloride, Dextromethorphan hydrochloride, dicyclomine hydrochloride, 10 Dienoestrol, Digitoxin, Digoxin, Domperidone, Dydrogesterone, enalapril maleate, Esomeprazole, Ethinyloestradiol, Ethyloestrenol, Fludrocortisone acetate, Frusemide, glibenclamide, Glimepiride, haloperidol, Indomethacin, Isoxsuprine hydrochloride, Lanatoside C, Lercanidipine 15 hydrochloride, Levonorgestrel, Lomustine, Loratadine, Isoxuprine hydrochloride, methotrexate, Mecizine hydrochloride, Melphalan, Methotrexate, Methylethergometrine maleate, Methylprednisolone, Mianserin hydrochloride, Mosapride, Nicoumalone, Nifedipine, Nitrazepam, Norethisterone, nortriptyline hydrochloride, 20 Omeprazole, Ormeloxifene hydrochloride, Pentazocine hydrochloride, Phenindamine tartrate, piroxicam, prazosin hydrochloride, Prednisolone, Prednisone, Prochlorperazine maleate, Repaglinide, Riboflavin, Rosuvastatin, Stilbostrol, Tamoxifen citrate, Thyroxine sodium, triamcinilone, 25 Trimethoprim, Valdecoxib, Zolpidem tartrate and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

27. The pharmaceutical composition of claim 26, wherein the active ingredient is Alprazolam.

28. The pharmaceutical composition of claim 26, wherein 30 the active ingredient is Lercanidipine hydrochloride.

29. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the primary release modifying agent is a low molecular weight polyethylene oxide.

30. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the low molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight of at least about 100,000.

31. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the low molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight ranging from 100,000 to 900,000.

32. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the secondary release modifying agent is a high molecular weight polyethylene oxide.

33. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the high molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight of at least about 1,000,000.

34. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the high molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight ranging from 1,000,000 to 9,000,000.

35. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the auxiliary release modifying agent is a starch derivative selected from pregelatinized starch, partially pregelatinized starch, retrograded starch, or a combination thereof.

36. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the auxiliary release modifying agent is a retrograded starch.

37. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition further comprises at least one pharmaceutically acceptable additive selected from diluents, fillers, binders, glidants, and lubricants.

38. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition further comprises an optional coating which is designed for the modification of drug release.

39. The pharmaceutical composition of claim 38, wherein the coating composition is selected from the group consisting of cellulose ethers such as ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and others such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methacrylic acid derivatives, resins, clays, long chain hydrocarbons, long chain carboxylic

25

percent weight to about 80 percent weight of the release modifying complex.

49. The pharmaceutical composition of claim 48, wherein the primary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 70 percent weight of the release modifying complex.

50. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the secondary release modifying agent comprises from about 1 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

51. The pharmaceutical composition of claim 50, wherein the secondary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 90 percent weight of the release modifying complex.

52. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 1 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

53. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

54. The pharmaceutical composition of claim 53, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 10 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

55. A controlled release pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically active ingredient and a release modifying complex, wherein said release modifying complex comprises a synergistic combination of (a) a primary release modifying agent selected from a low molecular weight polyethylene oxide and (b) an auxiliary release modifying agent selected from a starch derivative, and said primary release modifying agent and auxiliary release modifying agent are

26

acids, long chain carboxylic acid esters, long chain alcohols and the like and mixtures thereof.

40. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition further comprises an optional coating which is
5 not designed for the modification of drug release.

41. The pharmaceutical composition of claim 40, wherein the coating composition is selected from the group consisting of cellulose ethers such as ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and others such as polyvinyl
10 alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methacrylic acid derivatives, resins, clays, long chain hydrocarbons, long chain carboxylic acids, long chain carboxylic acid esters, long chain alcohols and the like and mixtures thereof.

42. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein
15 said composition comprises from about 0.1 percent weight to about 90 percent weight of the active pharmaceutical ingredient.

43. The pharmaceutical composition of claim 42, wherein said composition comprises from about 0.1 percent weight to about 80 percent weight of the active pharmaceutical ingredient.

20 44. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the composition comprises from about 1 percent weight to about 90 percent weight of the release modifying complex.

45. The pharmaceutical composition of claim 44, wherein the composition comprises from about 5 percent weight to about
25 85 percent weight of the release modifying complex.

46. The pharmaceutical composition of claim 45, wherein the composition comprises from about 10 percent weight to about 80 percent weight of the release modifying complex.

47. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the
30 primary release modifying agent comprises from about 1 percent weight to about 90 percent weight of the release modifying complex.

48. The pharmaceutical composition of claim 47, wherein the primary release modifying agent comprises from about 5

present in synergistic effective amounts to extend the release of the active pharmaceutical ingredient.

56. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a macrolide or azide
5 antibiotic or a derivative thereof.

57. The pharmaceutical composition of claim 56, wherein the macrolide is an erythromycin derivative or its pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.

58. The pharmaceutical composition of claim 56, wherein
10 the azide is azithromycin, or its pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.

59. The pharmaceutical composition of claim 57, wherein the erythromycin derivative is selected from the group consisting of clarithromycin, josamycin, midecamycin, kitamycin,
15 roxithromycin, rokitamycin, oleandomycin, miocamycin, flurithromycin, and rosaramicin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

60. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a penicillin antibiotic
20 or a derivative thereof.

61. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein the penicillin derivative is selected from the group consisting of Amoxicillin, Ampicillin, Ampicillin Sodium, Apalcillin, Aspoxicillin, Azlocillin, Aztreonam, Bacampicillin,
25 Cabenicillin, Carfecillin, Carindacillin, Ciclacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

62. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a cephalosporin
30 antibiotic or a derivative thereof.

63. The pharmaceutical composition of claim 62, wherein the cephalosporin derivative is selected from the group consisting of Cefacetrile, Cefadroxil, Cefaloridine, Cefalothin Sodium, Cefapirin, Cefazaflur, Cefazedone, Cefazolin, Cefradine,
35 Ceftezole, Cefsulodin Sodium, Cefamandole, Cefonicid,

28

Cefoperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefbuperazone, Cefoxitin, Cefminox, Cefmetazole, Cefotetan, Loracarbef, Cefmenoxime, Cefodizime Sodium, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Ceftazidime, Ceftiolene, Ceftizoxime, Ceftriaxone, Cefepime, 5 Cefetecol, Cefpirome, Cefquinome, Cefalosporin C, Cefozopran Hydrochloride, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycine, Cefatrizine, Cefdinir, Cefetamet Pivoxil, Cefixime, Ceforanide, Cefotiam, Cefpodoxime, Cefpodoxime Proxetil, Cefprozil, Cefradine, Cefroxadine, Cefteram Pivoxil, Ceftibuten, Cefuroxime 10 Axetil, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

64. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a quinolone antibiotic or a derivative thereof.

15 65. The pharmaceutical composition of claim 64, wherein the quinolone derivative is selected from the group consisting of Nalidixic Acid, Cinoxacin, Oxolinic Acid, Flumequine, Pipemidic Acid, Rosoxacin, Norfloxacin, Lomefloxacin, Ofloxacin, Enrofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Amifloxacin, Fleroxacin, 20 Gatifloxacin, Gemifloxacin, Pefloxacin, Rufloxacin, Sparfloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

66. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein 25 the active pharmaceutical ingredient is a high soluble high dose API or a derivative thereof.

67. The pharmaceutical composition of claim 66, wherein the high soluble high dose API or a derivative is selected from the group consisting of Acebutolol hydrochloride, Amantadine 30 hydrochloride, Aminocaproic acid, Aminophylline, Amodiaquine hydrochloride, Ascorbic acid, Bupropion hydrochloride, Carbenoxolone sodium, Cefuroxime sodium, Chloroquine phosphate, Chloroquine sulphate, Chlorpromazine hydrochloride, Ciprofloxacin hydrochloride, Cloxacillin sodium, Cycloserine, 35 Diltiazem hydrochloride, Diethyl carbamazine citrate,

Doxycycline hydrochloride, Ethosuximide, Ferrous gluconate, Isoniazid, Levamisole hydrochloride, Levetiracetam, Lincomycin hydrochloride, Mebeverine hydrochloride, Mepyramine maleate, Metformin hydrochloride, Metoprolol tartrate, Metoprolol succinate, Niacin, Nicotinamide, Nicotinic acid, Oxprenolol hydrochloride, Oxytetracycline hydrochloride, Penicillamine, Pentobarbitone sodium, Phenoxymethyl Penicillin K, Phenytoin sodium, Piperazine adipate, Potassium chloride, Procainamide hydrochloride, Propranolol hydrochloride, Pseudoephedrine hydrochloride, Quinalbarbitone sodium, Quinine bisulphate, Ranitidine hydrochloride, Sodium amino salicylate, Sodium fusidate, sodium valproate, Streptomycin sulphate, Tetracycline hydrochloride, Topiramate, Troxidone, Verapamil hydrochloride and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

68. The pharmaceutical composition of claim 67, wherein the active ingredient is Nicotinic acid.

69. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a high soluble low dose API or a derivative thereof.

70. The pharmaceutical composition of claim 69, wherein the high soluble low dose API or a derivative is selected from the group consisting of Amitriptylline hydrochloride, captopril, Clonidine hydrochloride, Colchicin, Cyclophosphamide, Diphenhydramine hydrochloride, Dothiepen hydrochloride, Doxepin hydrochloride, Ephedrine hydrochloride, Ergometrine maleate, Ergometrine tartrate, Fenfluramine hydrochloride, Folic acid, Glyceryl trinitrate, Hyoscine hydrobromide, Hyoscine butylbromide, Imipramine hydrochloride, Isoprenaline sulphate, Isosorbide dinitrate, Isosorbide-5-mononitrate, Levocetirizine hydrochloride, Methadone hydrochloride, Methdilazine hydrochloride, Metoclopramide hydrochloride, Neostigmine bromide, Oxybutynin hydrochloride, Perindopril erbumine, Pethidine hydrochloride, Phenformin hydrochloride, Pheniramine maleate, Phenobarbitone sodium, Primaquine phosphate,

Promethazine hydrochloride, Propantheline bromide, Propranolol hydrochloride, Pyridoxine hydrochloride, Salbutamol sulphate, Terbutaline sulphate, Thiamine hydrochloride, Timolol maleate, Tizanidine hydrochloride, Trifluoperazine hydrochloride, 5 Triflupromazine hydrochloride, Triprolidine hydrochloride, Warfarin sodium and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

71. The pharmaceutical composition of claim 70, wherein the active ingredient is Oxybutynin hydrochloride.

10 72. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a low soluble high dose API or a derivative thereof.

73. The pharmaceutical composition of claim 72, wherein the low soluble high dose API or a derivative is selected from 15 the group consisting of Acetazolamide, Allopurinol, Atenolol, Carbamazepine, Cefadroxil, Cephalexin, Chloramphenicol, Cefuroxime Axetil, Chlorthalidone, Cilastazol, Cimetidine, Clarithromycin, Clofazemine, Dapsone, Diclofenac sodium, Diiodohydroxy quinolone, Diloxanide furoate, Disulfiram, 20 Erythromycin, Erythromycin estolate, Erythromycin stearate, Ethacrynic acid, Ethionamide, Ethopropazine hydrochloride, Ferrous fumarate, Fluconazole, Flurbiprofen, Furazolidone, Griseofulvin, Hydrochlorthiazide, Ibuprofen, Itraconazole, Ketoconazole, Ketoprofen, Labetalol hydrochloride, Levodopa, 25 Linezolid, Lithium carbonate, Magaldrate, Mebendazole, Mefenamic acid, Megestrol acetate, Mercaptopurine, Mesalamine, Nalidixic acid, Nateglinide, Niclosamide, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxcarbazepine, Oxyphenbutazone, Paracetamol, Phenindione, Phenobarbitone, Phenylbutazone, Phenylsulphathiazole, Piperazine 30 phosphate, Proguanil hydrochloride, Promethazine theoclate, Propylthiouracil, Quinidine sulphate, Quinine sulphate, Quinidochlor, Rifampicin, Simvastatin, Spironolactone, Succinylsulphathiazole, Sulphadiazine, Sulphadimethoxine, Sulphadimidine, Sulphafurazole, Sulphaphenazole, Thiabendazole, 35 Tinidazole, Tolbutamide, Triamterene, Sulphamethoxazole and the

like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

74. The pharmaceutical composition of claim 73, wherein the active ingredient is Clarithromycin.

5 75. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the active pharmaceutical ingredient is a low soluble low dose API or a derivative thereof.

76. The pharmaceutical composition of claim 75, wherein the low soluble low dose API or a derivative is selected from
10 the group consisting of Alprazolam, Amiloride hydrochloride, Astemizole, Atorvastatin, Benzhexol hydrochloride, Betamethasone, Bromhexine hydrochloride, Bromocryptine mesylate, Buprenorphine hydrochloride, carbimazole, Chlordiazepoxide, Citalopram, Cortisone acetate, cyproheptadine hydrochloride, 15 diazepam, Desloratadine, Dexamethasone hydrochloride, Dextromethorphan hydrochloride, dicyclomine hydrochloride, Dienoestrol, Digitoxin, Digoxin, Domperidone, Dydrogesterone, enalapril maleate, Esomeprazole, Ethinyloestradiol, Ethyloestrenol, Fludrocortisone acetate, Frusemide, 20 Glibenclamide, Glimepiride, Haloperidol, Indomethacin, Isoxsuprine hydrochloride, Lanatoside C, Lercanidipine hydrochloride, Levonorgestrel, Lomustine, Loratadine, Isoxuprine hydrochloride, methotrexate, Mecizine hydrochloride, Melphalan, Methotrexate, Methylergometrine maleate, Methylprednisolone, 25 Mianserin hydrochloride, Mosapride, Nicoumalone, Nifedipine, Nitrazepam, Norethisterone, nortriptyline hydrochloride, Omeprazole, Ormeloxifene hydrochloride, Pentazocine hydrochloride, Phenindamine tartrate, piroxicam, prazosin hydrochloride, Prednisolone, Prednisone, Prochlorperazine 30 maleate, Repaglinide, Riboflavine, Rosuvastatin, Stilbostrol, Tamoxifen citrate, Thyroxine sodium, triamcinilone, Trimethoprim, Valdecoxib, Zolpidem tartrate and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

77. The pharmaceutical composition of claim 76, wherein
35 the active ingredient is Alprazolam.

78. The pharmaceutical composition of claim 76, wherein the active ingredient is Lercanidipine hydrochloride.

79. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the primary release modifying agent is a low molecular weight polyethylene oxide.

80. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the low molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight of at least about 100,000.

81. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the low molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight ranging from 100,000 to 900,000.

82. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the auxiliary release modifying agent is a starch derivative selected from pregelatinized starch, partially pregelatinized starch, retrograded starch, or a combination thereof.

83. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the auxiliary release modifying agent is a retrograded starch.

84. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein said composition further comprises at least one pharmaceutically acceptable additive selected from diluents, fillers, binders, glidants, or lubricants.

85. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein said composition further comprises an optional coating which is designed for the modification of drug release.

86. The pharmaceutical composition of claim 85, wherein the coating composition is selected from the group consisting of cellulose ethers such as ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, others such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methacrylic acid derivatives, resins, clays, long chain hydrocarbons, long chain carboxylic acids, long chain carboxylic acid esters, long chain alcohols and the like or mixtures thereof.

87. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein said composition further comprises an optional coating which is not designed for the modification of drug release.

33

88. The pharmaceutical composition of claim 87, wherein the coating composition is selected from the group consisting of cellulose ethers such as ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and others such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methacrylic acid derivatives, resins, clays, long chain hydrocarbons, long chain carboxylic acids, long chain carboxylic acid esters, long chain alcohols and the like and mixtures thereof.

89. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein said composition comprises from about 0.1 percent weight to about 90 percent weight of the active pharmaceutical ingredient.

90. The pharmaceutical composition of claim 89, wherein said composition comprises from about 0.1 percent weight to about 80 percent weight of the active pharmaceutical ingredient.

91. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the composition comprises from about 1 percent weight to about 90 percent weight of the release modifying complex.

92. The pharmaceutical composition of claim 91, wherein the composition comprises from about 5 percent weight to about 85 percent weight of the release modifying complex.

93. The pharmaceutical composition of claim 92, wherein the composition comprises from about 10 percent weight to about 80 percent weight of the release modifying complex.

94. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the primary release modifying agent comprises from about 1 percent weight to about 90 percent weight of the release modifying complex.

95. The pharmaceutical composition of claim 94, wherein the primary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 80 percent weight of the release modifying complex.

96. The pharmaceutical composition of claim 95, wherein the primary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 70 percent weight of the release modifying complex.

97. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 1 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

5 98. The pharmaceutical composition of claim 97, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

99. The pharmaceutical composition of claim 98, wherein
10 the auxiliary release modifying agent comprises from about 10 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

100. A controlled release pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically active ingredient and a release
15 modifying complex, wherein said release modifying complex comprises a synergistic combination of (a) a secondary release modifying agent selected from a high molecular weight polyethylene oxide and (b) an auxiliary release modifying agent selected from a starch derivative, and said primary release
20 modifying agent and auxiliary release modifying agent are present in synergistic effective amounts to extend the release of the active pharmaceutical ingredient.

101. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a macrolide or azide
25 antibiotic or a derivative thereof.

102. The pharmaceutical composition of claim 101, wherein the macrolide is an erythromycin derivative or its pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.

103. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein
30 the azide is azithromycin, or its pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.

104. The pharmaceutical composition of claim 102, wherein the erythromycin derivative is selected from the group consisting of clarithromycin, josamycin, midecamycin, kitamycin,
35 roxithromycin, rokitamycin, oleandomycin, miocamycin,

flurithromycin, and rosaramicin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

105. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a penicillin antibiotic
5 or a derivative thereof.

106. The pharmaceutical composition of claim 105, wherein the penicillin derivative is selected from the group consisting of Amoxicillin, Ampicillin, Ampicillin Sodium, Apalcillin, Aspoxicillin, Azlocillin, Aztreonam, Bacampicillin,
10 Cabenicillin, Carfecillin, Carindacillin, Ciclacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

107. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a cephalosporin
15 antibiotic or a derivative thereof.

108. The pharmaceutical composition of claim 107, wherein the cephalosporin derivative is selected from the group consisting of Cefacetrile, Cefadroxil, Cefaloridine, Cefalothin Sodium, Cefapirin, Cefazaflur, Cefazedone, Cefazolin, Cefradine,
20 Ceftezole, Cefsulodin Sodium, Cefamandole, Cefonicid, Cefoperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefbuperazone, Cefoxitin, Cefminox, Cefmetazole, Cefotetan, Loracarbef, Cefmenoxime, Cefodizime Sodium, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramide, Ceftazidime, Ceftiolene, Ceftizoxime, Ceftriaxone, Cefepime,
25 Cefetecol, Cefpirome, Cefquinome, Cefalosporin C, Cefozopran Hydrochloride, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycine, Cefatrizine, Cefdinir, Cefetamet Pivoxil, Cefixime, Ceforanide, Cefotiam, Cefpodoxime, Cefpodoxime Proxetil, Cefprozil, Cefradine, Cefroxadine, Cefteram Pivoxil, Ceftibuten, Cefuroxime
30 Axetil, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

109. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a quinolone antibiotic or a derivative thereof.

110. The pharmaceutical composition of claim 109, wherein the quinolone derivative is selected from the group consisting of Nalidixic Acid, Cinoxacin, Oxolinic Acid, Flumequine, Pipemidic Acid, Rosoxacin, Norfloxacin, Lomefloxacin, Ofloxacin, Enrofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Amifloxacin, Fleroxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Pefloxacin, Rufloxacin, Sparfloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin, and their pharmaceutically acceptable hydrates, salts and esters.

111. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a high soluble high dose API or a derivative thereof.

112. The pharmaceutical composition of claim 111, wherein the high soluble high dose API or a derivative is selected from the group consisting of Acebutolol hydrochloride, Amantadine hydrochloride, Aminocaproic acid, Aminophylline, Amodiaquine hydrochloride, Ascorbic acid, Bupropion hydrochloride, Carbenoxolone sodium, Cefuroxime sodium, Chloroquine phosphate, Chloroquine sulphate, Chlorpromazine hydrochloride, Ciprofloxacin hydrochloride, Cloxacillin sodium, Cycloserine, Diltiazem hydrochloride, Diethyl carbamazine citrate, Doxycycline hydrochloride, Ethosuximide, Ferrous gluconate, Isoniazid, Levamisole hydrochloride, Levetiracetam, Lincomycin hydrochloride, Mebeverine hydrochloride, Mepyramine maleate, Metformin hydrochloride, Metoprolol tartrate, Metoprolol succinate, Niacin, Nicotinamide, Nicotinic acid, Oxprenolol hydrochloride, Oxytetracycline hydrochloride, Penicillamine, Pentobarbitone sodium, Phenoxy Methyl Penicillin K, Phenytoin sodium, Piperazine adipate, Potassium chloride, Procainamide hydrochloride, Propranolol hydrochloride, Pseudoephedrine hydrochloride, Quinalbarbitone sodium, Quinine bisulphate, Ranitidine hydrochloride, Sodium amino salicylate, Sodium fusidate, sodium valproate, Streptomycin sulphate, Tetracycline hydrochloride, Topiramate, Troxidone, Verapamil hydrochloride

and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

113. The pharmaceutical composition of claim 112, wherein the active ingredient is Nicotinic acid.

5 114. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a high soluble low dose API or a derivative thereof.

115. The pharmaceutical composition of claim 114, wherein the high soluble low dose API or a derivative is selected from
10 the group consisting of Amitriptylline hydrochloride, captopril, Clonidine hydrochloride, Colchicin, Cyclophosphamide, Diphenhydramine hydrochloride, Dothiepen hydrochloride, Doxepin hydrochloride Ephedrine hydrochloride, Ergometrine maleate, Ergometrine tartrate, Fenfluramine hydrochloride, Folic acid,
15 Glyceryl trinitrate, Hyoscine hydrobromide, Hyoscine buytlbromide, Imipramine hydrochloride, Isoprenaline sulphate, Isosorbide dinitrate, Isosorbide-5-mononitrate, Levocetirizine hydrochloride, Methadone hydrochloride, Methdilazine hydrochloride, Metoclopramide hydrochloride, Neostigmine
20 bromide, Oxybutynin hydrochloride, Perindopril erbumine, Pethidine hydrochloride, Phenformin hydrochloride, Pheniramine maleate, Phenobarbitone sodium, Primaquine phosphate, Promethazine hydrochloride, Propantheline bromide, Propranolol hydrochloride, Pyridoxine hydrochloride, Salbutamol sulphate,
25 Terbutaline sulphate, Thiamine hydrochloride, Timolol maleate, Tizanidine hydrochloride, Trifluoperazine hydrochloride, Triflupromazine hydrochloride, Triprolidine hydrochloride, Warfarin sodium and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

30 116. The pharmaceutical composition of claim 115, wherein the active ingredient is Oxybutynin hydrochloride.

117. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a low soluble high dose API or a derivative thereof.

118. The pharmaceutical composition of claim 117, wherein the low soluble high dose API or a derivative is selected from the group consisting of Acetazolamide, Allopurinol, Atenolol, Carbamazepine, Cefadroxil, Cephalexin, Chloramphenicol, Cefuroxime Axetil, Chlorthalidone, Cilastazol, Cimetidine, Clarithromycin, Clofazemine, Dapsone, Diclofenac sodium, Diiodohydroxy quinolone, Diloxanide furoate, Disulfiram, Erythromycin, Erythromycin estolate, Erythromycin stearate, Ethacrynic acid, Ethionamide, Ethopropazine hydrochloride, Ferrous fumarate, Fluconazole, Flurbiprofen, Furazolidone, Griseofulvin, Hydrochlorthiazide, Ibuprofen, Itraconazole, Ketoconazole, Ketoprofen, Labetalol hydrochloride, Levodopa, Linezolid, Lithium carbonate, Magaldrate, Mebendazole, Mefenamic acid, Megestrol acetate, Mercaptopurine, Mesalamine, Nalidixic acid, Nateglinide, Niclosamide, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxcarbazepine, Oxyphenbutazone, Paracetamol, Phenindione, Phenobarbitone, Phenylbutazone, Phenylsulphathiazole, Piperazine phosphate, Proguanil hydrochloride, Promethazine theoclate, Propylthiouracil, Quinidine sulphate, Quinine sulphate, Quinidochlor, Rifampicin, Simvastatin, Spironolactone, Succinylsulphathiazole, Sulphadiazine, Sulphadimethoxine, Sulphadimidine, Sulphafurazole, Sulphaphenazole, Thiabendazole, Tinidazole, Tolbutamide, Triamterene, Sulphamethoxazole and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

119. The pharmaceutical composition of claim 118, wherein the active ingredient is Clarithromycin.

120. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the active pharmaceutical ingredient is a low soluble low dose API or a derivative thereof.

121. The pharmaceutical composition of claim 120, wherein the low soluble low dose API or a derivative is selected from the group consisting of Alprazolam, Amiloride hydrochloride, Astemizole, Atorvastatin, Benzhexol hydrochloride, Betamethasone, Bromhexine hydrochloride, Bromocryptine mesylate, ...

Buprenorphine hydrochloride, carbimazole, Chlordiazepoxide, Citalopram, Cortisone acetate, cyproheptadine hydrochloride, diazepam, Desloratadine, Dexamethasone hydrochloride, Dextromethorphan hydrochloride, dicyclomine hydrochloride, 5 Dienoestrol, Digitoxin, Digoxin, Domperidone, Dydrogesterone, enalapril maleate, Esomeprazole, Ethinyloestradiol, Ethyloestrenol, Fludrocortisone acetate, Frusemide, glibenclamide, Glimepiride, haloperidol, Indomethacin, Isoxsuprine hydrochloride, Lanatoside C, Lercanidipine 10 hydrochloride, Levonorgesrtel, Lomustine, Loratadine, Isoxuprine hydrochloride, methotrexate, Mecizine hydrochloride, Melphalan, Methotrexate, Methylergometrine maleate, Methylprednisolone, Mianserin hydrochloride, Mosapride, Nicoumalone, Nifedipine, Nitrazepam, Norethisterone, nortriptyline hydrochloride, 15 Omeprazole, Ormeloxifene hydrochloride, Pentazocine hydrochloride, Phenindamine tartrate, piroxicam, prazosin hydrochloride, Prednisolone, Prednisone, Prochlorperazine maleate, Repaglinide, Riboflavine, Rosuvastatin, Stilbostrol, Tamoxifen citrate, Thyroxine sodium, triamcinilone, 20 Trimethoprim, Valdecoxib, Zolpidem tartrate and the like and their pharmaceutically acceptable salts, ester and hydrates.

122. The pharmaceutical composition of claim 121, wherein the active ingredient is Alprazolam.

123. The pharmaceutical composition of claim 121, wherein 25 the active ingredient is Lercanidipine hydrochloride.

124. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the secondary release modifying agent is a high molecular weight polyethylene oxide.

125. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein 30 the high molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight of at least about 1,000,000.

126. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the high molecular weight polyethylene oxide has a molecular weight ranging from 1,000,000 to 9,000,000.

127. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the auxiliary release modifying agent is a starch derivative selected from pregelatinized starch, partially pregelatinized starch, retrograded starch, or a combination thereof.

5 128. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the auxiliary release modifying agent is a retrograded starch.

129. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein said composition further comprises at least one pharmaceutically acceptable additive selected from diluents, fillers, binders, 10 glidants, and lubricants.

130. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein said composition further comprises an optional coating which is designed for the modification of drug release.

131. The pharmaceutical composition of claim 130, wherein 15 the coating composition is selected from the group consisting of cellulose ethers such as ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, others such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methacrylic acid derivatives, resins, clays, long chain hydrocarbons, long chain carboxylic 20 acids, long chain carboxylic acid esters, long chain alcohols and the like and mixtures thereof.

132. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein said composition further comprises an optional coating which is not designed for the modification of drug release.

25 133. The pharmaceutical composition of claim 132, wherein the coating composition is selected from the group consisting of cellulose ethers such as ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and others such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, methacrylic acid derivatives, 30 resins, clays, long chain hydrocarbons, long chain carboxylic acids, long chain carboxylic acid esters, long chain alcohols and the like and mixtures thereof.

134. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein said composition comprises from about 0.1 percent weight to 35 about 90 percent weight of the active pharmaceutical ingredient.

135. The pharmaceutical composition of claim 134, wherein said composition comprises from about 0.1 percent weight to about 80 percent weight of the active pharmaceutical ingredient.

136. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein
5 the composition comprises from about 1 percent weight to about 90 percent weight of the release modifying complex.

137. The pharmaceutical composition of claim 136, wherein the composition comprises from about 5 percent weight to about 85 percent weight of the release modifying complex.

10 138. The pharmaceutical composition of claim 137, wherein the composition comprises from about 10 percent weight to about 80 percent weight of the release modifying complex.

139. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the secondary release modifying agent comprises from about 1
15 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

140. The pharmaceutical composition of claim 139, wherein the secondary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 90 percent weight of the release
20 modifying complex.

141. The pharmaceutical composition of claim 100, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 1 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

25 142. The pharmaceutical composition of claim 141, wherein the auxiliary release modifying agent comprises from about 5 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

143. The pharmaceutical composition of claim 142, wherein
30 the auxiliary release modifying agent comprises from about 10 percent weight to about 95 percent weight of the release modifying complex.

144. A process for the preparation of controlled release pharmaceutical composition of the present invention.

145. A pharmaceutical composition which gives an improved method of extended release of the API from the dosage form, comprising of the API, the release retarding complex and the other required pharmaceutically acceptable additives; the
5 improvements comprising the synergistic combination of release retardant complex in synergistic effective amounts to extend the release of the API.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/020993 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/436**,
9/16, 9/14, A61P 37/06

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000573

(22) International Filing Date: 30 August 2004 (30.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2003 01232 29 August 2003 (29.08.2003) DK
PA 2003 01837 11 December 2003 (11.12.2003) DK
60/529,793 15 December 2003 (15.12.2003) US
PA 2004 00079 21 January 2004 (21.01.2004) DK
PA 2004 00463 23 March 2004 (23.03.2004) DK
PA 2004 00467 23 March 2004 (23.03.2004) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): **LIFECYCLE PHARMA A/S** [DK/DK]; Kogle Allé 4, DK-2970 Hørsholm (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOLM, Per** [DK/DK]; Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK).
NORLING, Tomas [DK/DK]; Møllevænget 36, DK-2800 Lyngby (DK).

(74) Common Representative: **LIFECYCLE PHARMA A/S**; Jørshoe, Anne-Marie, Kogle Allé 4, DK-2970 Hørsholm (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

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

(54) Title: **MODIFIED RELEASE COMPOSITIONS COMPRISING TACROLIMUS**

(57) Abstract: A modified release composition comprising tacrolimus releases less than 20% w/w of the active ingredient within 0.5 hours when subjected to an in vitro dissolution test using USP Paddle method and using 0.1 N HCl as dissolution medium and has increased bioavailability by effectively reducing or even avoiding the effects of CYP3A4 metabolism. The modified composition may be coated with an enteric coating; and/or may comprise a solid dispersion or a solid solution of tacrolimus in a hydrophilic or water-miscible vehicle and one or more modifying release agents; and/or may comprise a solid dispersion or a solid solution of tacrolimus in an amphiphilic or hydrophobic vehicle and optionally one or more modifying release agents.



WO 2005/020993 A1

CLAIMS

1. A solid pharmaceutical composition comprising an active ingredient selected among tacrolimus and analogues thereof, wherein less than 20% w/w of the active ingredient is released within 0.5 hours, when subjected to an in vitro dissolution test using USP Paddle method and using 0.1 N HCl as dissolution medium.
2. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein less than 20% w/w of the active ingredient is released within 3 hours.
3. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein less than 10% w/w of the active ingredient is released within 3 hours.
4. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein at least 50 % w/w of the active ingredient is released within 4 hours when subjected to an in vitro dissolution test using USP Paddle method and using 0.1N HCl as dissolution medium during the first 2 hours and then using a dissolution medium having a pH of 6.8.
5. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein at least 50 % w/w of the active ingredient is released within 2.5 hours when subjected to an in vitro dissolution test using USP Paddle method and using 0.1N HCl as dissolution medium during the first 2 hours and then using a dissolution medium having a pH of 6.8.
8. A solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein less than 50 w/w% of the active pharmaceutical ingredient is released within 8 hours, preferably within 15 hours, when subjected to an in vitro dissolution test using USP Paddle method and an aqueous dissolution medium adjusted to pH 4.5 with 0.005% hydroxypropylcellulose.
9. The composition according to claim 8, wherein less than 40 w/w% of the active pharmaceutical ingredient is released within 8 hours, preferably within 15 hours.
10. The composition according to claim 1, which is designed to substantially avoid CYP3A4 metabolism in the gastrointestinal tract upon oral administration.
11. The composition according to claim 10, wherein the composition is coated with an enteric coating.

12. The composition according to claim 1 comprising a solid dispersion or solid solution of active ingredient in a hydrophilic or water-miscible vehicle and one or more modifying release agents.

13. The composition according to claim 1, wherein the active ingredient is dispersed or dissolved in a hydrophobic vehicle.

14. The composition according to claim 13, wherein the hydrophobic vehicle is an oil, an oily material, a wax or a fatty acid derivative.

15. The composition according to claim 14, wherein the hydrophobic vehicle is selected from the group consisting of straight chain saturated hydrocarbons, sorbitan esters, paraffins; fats and oils such as cacao butter, beef tallow, lard, polyether glycol esters; higher fatty acid such as stearic acid, myristic acid, palmitic acid, higher alcohols such as cetanol, stearyl alcohol, low melting point waxes such as glyceryl monostearate, glyceryl monooleate, hydrogenated tallow, myristyl alcohol, stearyl alcohol, substituted and/or unsubstituted monoglycerides, substituted and/or unsubstituted diglycerides, substituted and/or unsubstituted triglycerides, yellow beeswax, white beeswax, carnauba wax, castor wax, japan wax, acetate monoglycerides; NVP polymers, PVP polymers, acrylic polymers, and mixtures thereof.

16. The composition according to claim 15, wherein the hydrophobic vehicle is glyceryl monostearate (GMS).

17. The composition according to claim 12, wherein the hydrophilic or water-miscible vehicle is selected from the group consisting of polyethylene glycols, polyoxyethylene oxides, poloxamers, polyoxyethylene stearates, poly-epsilon caprolactone, polyglycolized glycerides such as Gelucire®, and mixtures thereof.

18. The composition according to claim 12, wherein the hydrophilic or water-miscible vehicle is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidones, polyvinyl-polyvinylacetate copolymers (PVP-PVA), polyvinyl alcohol (PVA), polymethacrylic polymers (Eudragit RS; Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E), cellulose derivatives including hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, pectins, cyclodextrins, galactomannans, alginates, carragenates, xanthan gums and mixtures thereof.

19. The composition according to claim 12, wherein the vehicle is a polyethylene glycol (PEG).
20. The composition according to claim 12, wherein the polyethylene glycol has an average
5 molecular weight of at least 1500.
21. The composition according to claim 12 comprising a mixture of two or more hydrophilic or water-miscible vehicles.
- 10 22. The composition according to claim 12, wherein the mixture comprises a polyethylene glycol and a poloxamer in a proportion of between 1:3 and 10:1, preferably between 1:1 and 5:1, more preferably between 3:2 and 4:1, especially between 2:1 and 3:1, in particular about 7:3.
- 15 23. The composition according to claim 12, wherein the poloxamer is poloxamer 188.
24. The composition according to claim 12, wherein the polyethylene glycol has an average molecular weight of about 6000 (PEG6000).
- 20 25. The composition according to claim 1 which further comprises one or more modifying release agents selected from the group consisting of water-miscible polymers, water-insoluble polymers, oils and oily materials.
- 25 26. The composition according to claim 25, wherein the water-insoluble polymer is selected from the group consisting of ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose nitrate, and mixtures thereof.
- 30 27. The composition according to claim 26, wherein the oil or oily material is hydrophilic and selected from the group consisting of polyether glycols such as polypropylene glycols; polyoxyethylenes; polyoxypropylenes; poloxamers; polyglycolized glycerides such as Gelucire® and mixtures thereof.
- 35 28. The composition according to claim 27, wherein Gelucire® is selected among Gelucire® 50/13, Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/10, Gelucire® 62/05 and mixtures thereof.
29. The composition according to claim 25, wherein the oil or oily material is hydrophobic and selected from the group consisting of straight chain saturated hydrocarbons, sorbitan esters,

- paraffins; fats and oils such as cacao butter, beef tallow, lard, polyether glycol esters; higher fatty acid such as stearic acid, myristic acid, palmitic acid, higher alcohols such as cetanol, stearyl alcohol, low melting point waxes such as glyceryl monostearate, glyceryl monooleate, hydrogenated tallow, myristyl alcohol, stearyl alcohol, substituted and/or
- 5 unsubstituted monoglycerides, substituted and/or unsubstituted diglycerides, substituted and/or unsubstituted triglycerides, yellow beeswax, white beeswax, carnauba wax, castor wax, japan wax, acetate monoglycerides; NVP polymers, PVP polymers, acrylic polymers, and mixtures thereof.
- 10 30. The composition according to claim 25, wherein the oil or oily hydrophobic material has a melting point of at least about 20°C.
31. The composition according to claim 25, wherein the water-miscible polymer is a cellulose derivative selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC),
- 15 hydroxypropyl cellulose (HPC), methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, poloxamers, polyoxyethylene stearates, poly-ε-caprolactone, polyvinylpyrrolidone (PVP), polyvinylpyrrolidone-polyvinylacetate copolymer PVP-PVA, polymethacrylic polymers and polyvinyl alcohol (PVA), poly(ethylene oxide) (PEO) and mixtures thereof.
- 20 32. The composition according to claim 31, wherein the polymethacrylic polymers are selected among Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE and Eudragit® E.
33. The composition according to claim 11, which is entero-coated using a water-miscible
- 25 polymer having a pH-dependant solubility in water.
34. The composition according to claim 33, wherein the water-miscible polymer is selected from the group consisting of polyacrylamides; phthalate derivatives such as acid phthalates of carbohydrates including amylose acetate phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, other cellulose ester phthalates,
- 30 cellulose ether phthalates, hydroxypropyl cellulose phthalate, hydroxypropylcellulose acetate phthalate, hydroxypropyl ethylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HMPCP), methylcellulose phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, polyvinyl acetate hydrogen phthalate, sodium cellulose acetate phthalate, starch acid phthalate; phthalates of other compounds including polyvinyl acetate phthalate (PVAP);
- 35 other cellulose derivatives including hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), carboxymethylcellulose, cellulose acetate trimellitate; alginates; carbomers;

polyacrylic acid derivatives such as acrylic acid and acrylic ester copolymers, polymethacrylic acid and esters thereof, poly acrylic methacrylic acid copolymers, methacrylic acid copolymers (for example Eudragit® L and Eudragit® S); styrene-maleic acid dibutyl phthalate copolymer, styrene-maleic acid polyvinylacetate phthalate copolymer, styrene and maleic acid copolymers; shellac, starch glycolate; polacrylin; vinyl acetate and crotonic acid copolymers and mixtures thereof.

35. The composition according to claim 1 which further comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients.

36. The pharmaceutical composition according to claim 35, wherein the pharmaceutically acceptable excipients are selected from the group consisting of fillers, diluents, disintegrants, binders and lubricants.

37. The pharmaceutical composition according to claim 35 in particulate form, for example in powder form.

38. The pharmaceutical composition according to claim 35, wherein the particles have a geometric weight mean diameter d_{gw} from about 10 μm to about 2000 μm , preferably from about 20 μm to about 2000 μm , especially from about 50 μm to about 300 μm .

39. The pharmaceutical composition according to claim 35, wherein the particles have a geometric weight mean diameter d_{gw} from about 50 μm to about 300 μm .

40. A dosage form comprising the pharmaceutical composition according to claim 35, which is a solid oral dosage form.

41. The dosage form according to claim 40, which is a unit dosage form.

42. The dosage form according to claim 40, which further comprises a pharmaceutically acceptable additive selected from the group consisting of flavoring agents, coloring agents, taste-masking agents, pH-adjusting agents, buffering agents, preservatives, stabilizing agents, anti-oxidants, wetting agents, humidity-adjusting agents, surface-active agents, suspending agents and absorption enhancing agents.

43. The dosage form according to claim 40, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is selected from the group consisting of silica acid or a derivative or salt

thereof including silicates, silicon dioxide and polymers thereof; magnesium aluminosilicate and/or magnesium aluminometasilicate, bentonite, kaolin, magnesium trisilicate, montmorillonite and/or saponite.

5 44. The dosage form according to claim 40, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is a silica acid or a derivative or salt thereof.

45. The dosage form according to claim 40, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is silicon dioxide or a polymer thereof.

10

46. The dosage form according to claim 45, wherein the silicon dioxide product has properties corresponding to Aeroperl® 300, (available from Degussa, Frankfurt, Germany).

15 47. Use of the oral pharmaceutical composition according to claim 1 to enhance the oral bioavailability of tacrolimus.

48. Use of the solid composition according to claim 1 for the preparation of an oral dosage form, preferably tablets, capsules or sachets.

20 49. Use of the solid composition according to claim 1 for the preparation of granules, pellets microspheres or nanoparticles.

50. Use of the solid composition according to claim 1 for the preparation of a controlled or modified release solid dosage form.

25

51. Use of the solid composition according to claim 1 for the preparation of a delayed release solid dosage form.

30 52. Use of the solid composition according to claim 1 for the preparation of a topical dosage form.

53. A method for the preparation of the composition according to claim 12, the method comprising the step of dissolving or dispersing tacrolimus or an analogue thereof in a hydrophilic vehicle to obtain a solid solution or dispersion at ambient temperature.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/026314 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/55, ... Grundackerstrasse 20d, CH-4414 Föllinsdorf (CH).
9/28, A61P 25/08 HIRSCH, Stefan [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 21A,
79539 Lörrach (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP2003/010475 (74) Agent: GRUBB, Phillip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 19 September 2003 (19.09.2003) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0221956.6 20 September 2002 (20.09.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WOLF, Marie-Christine [FR/FR]; Rue du Rhin 43, F-68300 St. Louis (FR). KALB, Oskar [DE/DE]; Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach (DE). BONNY, Jean-Daniel [CH/CH];

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



WO 2004/026314 A1

(54) Title: MODIFIED RELEASE FORMULATIONS OF OXCARBAZEPINE AND DERIVATIVES THEREOF

(57) Abstract: Oral once a day dosage forms comprising oxcarbazepine are disclosed.

Claims

1. An oral dosage form comprising oxcarbazepine adapted to be administered once a day.
- 5 2. The oral dosage form comprising oxcarbazepine according to claim 1 which, when administered once a day, is released to produce constant MHD plasma levels over 24 hours.
- 10 3. The oral dosage form according to claim 1 or 2 consisting of a tablet core and a coating wherein the core comprises oxcarbazepine, optionally, a filler, and at least one further excipient selected from cellulose ethers, carboxyvinyl polymer of acrylic acid cross linked with alkyl ethers of sucrose or pentaerythritol and polymethacrylates.
- 15 4. The oral dosage form according to claim 3 wherein a cellulose ether is employed which is hydroxypropyl methyl cellulose.
5. The oral dosage form according to claim 4 wherein the weight ratio of total hydroxypropyl-methyl cellulose to oxcarbazepine is from about 1:10 to about 1:20.
- 20 6. The oral dosage form according to claim 3 wherein a cellulose ether is employed which is ethyl cellulose.
7. The oral dosage form according to claim 6 wherein the weight ratio of total ethyl cellulose to oxcarbazepine is from about 1:10 to about 1:20.
- 25 8. The oral dosage form according to claim 3 comprising a polymethacrylate which is trimethylammonium methacrylate.
9. The oral dosage form according to any one of claims 3 to 8 comprising as a filler
- 30 microcrystalline cellulose.
10. The oral dosage form according to any one of claims 1 to 9 having a 80% or greater release of the oxcarbazepine dose within 1 hour indicated in standard in vitro dissolution

- 34 -

tests at 37 degrees Celsius in water using sodium dodecyl sulphate as a solubilizing agent at a concentration of 1% for a 600 mg dosage form.

- 5 11. The oral dosage form according to any one of claims 1 to 10 releasing oxcarbazepine at a constant release rate for 4 hours or more as indicated in standard in vitro dissolution tests at 37 degrees Celsius in water using sodium dodecyl sulphate as a solubilizing agent at a concentration of 1% for a 600 mg dosage form.
- 10 12. The oral dosage form according to claim 11 releasing about 80 % of oxcarbazepine within 8 hours.
13. An oral dosage form comprising oxcarbazepine which, when administered once a day, is released to produce constant MHD plasma levels over 24 hours.
- 15 14. Use of oxcarbazepine for the manufacture of an oral dosage form medicament to be administered to a patient once a day wherein oxcarbazepine is released to produce a constant profile over 24 hours for the treatment of epilepsy.
- 20 15. Use of oxcarbazepine for the manufacture of an oral dosage form medicament according to any one of claims 1 to 13 for the treatment of epilepsy.
- 25 16. A method of orally administering oxcarbazepine, e.g., for the treatment of epilepsy, said method comprising orally administering to a patient in need of oxcarbazepine therapy once-a-day an oral dosage form of any one of claims 1 to 13.
17. A method of reducing the variability of bioavailability levels of cyclosporin A for patients during oxcarbazepine therapy, said method comprising orally administering to a patient in need of oxcarbazepine therapy an oral dosage form of any one of claims 1 to 13.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



53

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/10, 9/16, 9/32, 9/34, 9/52, 47/36	A1	(11) International Publication Number: WO 99/18932 (43) International Publication Date: 22 April 1999 (22.04.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/21752 (22) International Filing Date: 15 October 1998 (15.10.98) (30) Priority Data: 08/950,732 15 October 1997 (15.10.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): EDWARD MENDELL CO., INC. [US/US]; 2981 Route 22, Patterson, NY 12563-9970 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BHAGWAT, Dilcep [US/US]; 64 Sagamore Road #D6, Bronxville, NY 10708 (US). DIEHL, Donald, II [US/US]; 27 Walter Drive, Stony Point, NY 10980 (US). BAICHWAL, Anand, R. [IN/US]; 5 Kendell Drive, Wappinger Falls, NY 12590 (US). (74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson, Davidson & Kappel, LLC, 15th floor, 1140 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: NOVEL ONCE-A-DAY CONTROLLED RELEASE SULFONYLUREA FORMULATION		
(57) Abstract This invention is directed to a novel solid matrixed controlled release, oral dosage form where the dosage form contains a therapeutically effective amount of a sulfonylurea or a salt or derivative thereof in the matrix. Further, the use of an aqueous alkalizing medium affords substantially complete bioavailability of the drug from the matrix of the tablet. The core tablets may optionally be coated with a coating material in the range of 2 % to 10 % with an enteric material or with a water insoluble material like ethyl cellulose.		

54

What is claimed is:

1. A controlled release dosage form for oral administration comprising
 - a) a therapeutically effective amount of glipizide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and,
 - b) a controlled release matrix comprising a gelling agent, an ionizable gel strength enhancing agent and an inert diluent;wherein: the ratio of gelling agent to inert diluent is from about 1:8 to about 8:1; the gelling agent comprises xanthan gum and locust bean gum in a ratio of from about 3:1 to about 1:3; the ionizable gel strength enhancing agent increases the gel strength of the controlled release matrix; and, the glipizide is suspended or dissolved in a pharmaceutically acceptable wetting agent prior to incorporation with the remaining ingredients of the controlled release matrix.
2. The controlled release dosage form of claim 1 wherein said oral dosage form is effective for once a day oral administration.
3. The controlled release oral dosage form of claim 1 wherein the controlled release matrix comprises: xanthan gum; locust bean gum; and dextrose.
4. The controlled release oral dosage form of claim 3 wherein the controlled release matrix comprises: 12.0%w/w xanthan gum; 18%w/w locust bean gum; and, 65%w/w dextrose.
5. The controlled release oral dosage form of claim 4 wherein the controlled release matrix additionally comprises ethylcellulose.
6. The controlled release oral dosage form of claim 5 wherein the ethylcellulose is present in an amount of 5%w/w.

35

7. The controlled release oral dosage form of claim 1 wherein the inert diluent is selected from the group consisting of a monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, microcrystalline cellulose, starch and mixtures thereof.
8. The controlled release oral dosage form of claim 7 wherein the inert diluent is selected from the group consisting of sucrose, dextrose, lactose, fructose, xylitol, sorbitol and mixtures thereof.
9. The controlled release oral dosage form of claim 8 wherein the inert diluent is dextrose.
10. The controlled release oral dosage form of claim 1 wherein the controlled release matrix is wet granulated with a aqueous solution comprising an alkalizing excipient present in an amount effective to provide a pH ranging from about 7.0 to about 9.0.
11. The controlled release oral dosage form of claim 10, wherein said sulfonylurea is solubilized in said alkalized solution.
12. The controlled release oral dosage form of claim 11 wherein the alkalizing excipient is selected from the group consisting of a monovalent metal alkali and a divalent metal alkali.
13. The controlled release oral dosage form of claim 12 wherein the alkalizing agent is selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide, ammonia, tertiary sodium phosphate, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, or L-lysine and mixtures thereof.

56

14. The controlled release oral dosage form of claim 12 wherein the alkalizing agent is present in an amount ranging from about 0.001 percent through about 10 percent by weight of the formulation.

15. The controlled release oral dosage form of claim 1 in the form of a unit dosage selected from the group consisting of a tablet, a caplet and a soluble capsule comprising a plurality of beads or particles.

16. The controlled release oral dosage form of claim 15 wherein the unit dosage form is further coated with a sustained release hydrophobic coating comprising a pharmaceutically acceptable hydrophobic polymer.

17. The controlled release oral dosage form of claim 16 wherein the hydrophobic coating is selected from the group consisting of ethyl cellulose, acrylic polymers, methacrylic polymers in an amount of from about 1 to about 30 percent, by weight of the total unit dosage form.

18. A method of manufacturing a controlled release oral dosage form suitable for once a day administration of a glipizide or a salt thereof comprising the steps of:

- a) granulating a controlled release matrix with an aqueous medium made alkaline by a pharmaceutically acceptable alkalizing agent present in an amount effective to provide a pH ranging from at least 7.0 to about 9.0 to produce a granulation;

- b) suspending, dissolving or admixing a sulfonylurea compound in a pharmaceutically acceptable wetting agent to form an active agent composition;

- c) mixing a suitable tableting lubricant, the active agent composition and said granulation to a lubricated granulation; and,

- d) compressing said lubricated granulation into a solid dosage form;

wherein the sulfonylurea is selected from the group consisting of tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyburide, glibornuride, glisoxepide,

57

glipizide and gliclazide.

19. A method of treating type II diabetes comprising administering an at least once a day a solid controlled release oral dosage form comprising:

a) an effective amount of alkalized glipizide or a salt thereof,

b) a controlled release matrix which has been granulated with an aqueous medium made alkaline by pharmaceutically acceptable alkalizing agent present in an amount effective to provide a pH ranging from at least 7.0 to about 9.0,

wherein the controlled release oral dosage form provides a sustained release of glipizide over a period of 24 hours.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 May 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/41876 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/22**, 9/24, 31/545 (74) Agents: MAJUMDAR, S. et al.; S. Majumdar & Co., 5, Harish Mukherjee Road, Calcutta 700 025 (IN).
- (21) International Application Number: PCT/IN00/00112 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date:
22 November 2000 (22.11.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (71) Applicant: **LUPIN LABORATORIES LIMITED** (IN/IN); 159 CST Road, Kalina, Santacruz (East), Mumbai 400 098 (IN).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (72) Inventors: **SEN, Himadri**; Lupin Laboratories Limited, A-28/1 MIDC Chikalthana, Aurangabad 431 210, Maharashtra (IN). **KSHIRSAGAR, Rajesh, S.**; Lupin Laboratories Limited, A-28/1 MIDC Chikalthana, Aurangabad 431 210, Maharashtra (IN). **KANDI, Chandrashekhar, S.**; Lupin Laboratories Limited, A-28/1 MIDC Chikalthana, Aurangabad 431 210, Maharashtra (IN). **BHAMARE, Shailesh**; Lupin Laboratories Limited, A-28/1 MIDC Chikalthana, Aurangabad 431 210, Maharashtra (IN).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/41876 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR CONTROLLED RELEASE OF AN ACTIVE INGREDIENT

(57) Abstract: A pharmaceutical composition in the form of a tablet for controlled release of an active ingredient comprises a betalactam antibiotic such as cephalexin, cefaclor or their pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters as active ingredient, and a mixture of hydrophilic polymers selected from the group consisting of at least one sodium alginate and at least one xanthan gum as controlled release matrix; and optionally probenecid as an antibiotic adjuvant as either immediate release or controlled release part. The composition may also contain one or more of a water soluble and/or water dispersible diluent, wherein the quantities of the hydrophilic polymer matrix but still provides the desired once a day profile. The resulting modified release matrix formulation not containing probenecid may be administered once or twice daily. The resulting modified release matrix formulation containing probenecid may be administered once daily.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for controlled release of an active ingredient, said composition comprising a controlled release matrix comprising a betalactam antibiotic or their pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters as the active ingredient, and a mixture of hydrophilic polymers, said hydrophilic polymers being selected from the group consisting of at least one sodium alginate and at least one xanthan gum; and optionally probenecid as either immediate release or controlled release part, wherein said composition comprises about 30 % to about 90 % by weight of active ingredient and about 1 % to about 25 % by weight of hydrophilic polymers comprising from about 0.1 % to about 20 % by weight of sodium alginate and about 0.1 % to about 20 % by weight of xanthan gum.
2. The composition as claimed in claim 1, wherein the betalactam antibiotic is selected from cephalexin, cefaclor or their pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters.
3. The composition as claimed in claim 1, wherein the active is released at a rate suitable for once daily or twice daily administration of the composition.
4. The composition as claimed in claim 1 in the form of a solid dosage.
5. The composition as claimed in claim 1, wherein the controlled release part of the pharmaceutical composition comprises from about 30 % to about 90 % by weight of active ingredient or their pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters and about 1 % to about 20 % by weight of hydrophilic polymers comprising of a low or a medium viscosity grade sodium alginate in an amount from about 0.1 % to about 15 % by weight and a medium or a high viscosity grade xanthan gum in an amount from about 0.1 % to about 15 % by weight.
6. The composition as claimed in claim 1, wherein the controlled release part of the pharmaceutical composition comprises from about 30 % to about 90 % by weight of active ingredient or their pharmaceutically acceptable hydrates, salts or esters and about 1 % to about 18 % by weight of hydrophilic polymers comprising of a low or a medium viscosity grade sodium alginate in an amount from about 1.0 % to about 10.0 % by weight and a medium or a high viscosity grade xanthan gum in an amount from about 1.0 % to about 10.0 % by weight.

7. The composition as claimed in claim 1, which further contains at least one water soluble or water dispersible diluent.
8. The composition as claimed in claim 7, wherein the water soluble or water dispersible diluent comprises about 1 % to about 30 % by weight of the composition.
9. The composition as claimed in claim 7, wherein the diluent is lactose.
10. The composition as claimed in claim 9, wherein the amount of lactose is from about 4 % to about 20 % by weight of the composition.
11. The composition as claimed in claim 7, wherein the diluent is microcrystalline cellulose.
12. The composition as claimed in claim 11, wherein the amount of microcrystalline cellulose is from about 4 % to about 15 % by weight of the composition.
13. The composition as claimed in claim 1 further comprising magnesium stearate, talc, colloidal silicon dioxide or mixtures thereof in amounts from about 0.2 % to about 5 % by weight each.
14. A composition as claimed in any preceding claim wherein a multidose contains 250 mg to 2 g active ingredient.
15. A composition as claimed in claims 1 to 13 in dosage unit form containing 100 to 1 g of active ingredient.
16. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 1, comprising mixing together the active ingredient and the hydrophilic polymers, and optionally probenecid together with at least one lubricant to form a blend, further compacting, sizing, blending and compressing into tablets.
17. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 1, comprising mixing together the active ingredient and the hydrophilic polymers together with at least one lubricant to form a blend, further compacting, sizing, blending and compressing into tablets along with immediate release probenecid part.
18. The composition as claimed in claim 1, wherein probenecid is present in an amount from about 250 mg to about 1000 mg.
19. The composition as claimed in claim 1, which further contains a disintegrating agent from about 2 % to about 9 % by weight of immediate release part.

- 61
20. The composition as claimed in claim 19 wherein disintegrating agent is sodium starch glycolate.
21. A process for the preparation of pharmaceutical composition as claimed in claim 1, comprising mixing together probenecid, diluent and disintegrating agent together, compacting, sizing and blending with lubricant and compressing the blend into tablets along with controlled release part of the active ingredient.
22. The composition as claimed in claim 1 wherein, the controlled release part in a hydrophilic matrix and immediate release probenecid part are compressed together into a tablet dosage form.
23. The composition as claimed in claim 1 wherein, the controlled release part in a hydrophilic matrix and immediate release probenecid part are compressed separately into tablets and packed in a way to be administered simultaneously.



US006093420A

United States Patent [19]

Baichwal

[11] Patent Number: 6,093,420

[45] Date of Patent: Jul. 25, 2000

[54] SUSTAINED RELEASE MATRIX FOR HIGH-DOSE INSOLUBLE DRUGS

[75] Inventor: Anand R. Baichwal, Wappingers Falls, N.Y.

[73] Assignee: Edward Mendell Co., Inc., Patterson, N.Y.

[21] Appl. No.: 08/889,424

[22] Filed: Jul. 8, 1997

Related U.S. Application Data

[60] Provisional application No. 60/021,335, Jul. 8, 1996.

[51] Int. Cl.⁷ A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/26

[52] U.S. Cl. 424/468; 424/464; 424/469; 424/481; 424/485; 517/960

[58] Field of Search 424/468, 464; 426/481; 514/960

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,485,847	12/1969	Bossert et al.	260/295.5
3,784,684	1/1974	Bossert et al.	424/37
4,191,772	3/1980	Wong et al.	424/273 R
4,346,709	8/1982	Schmitt	128/260
4,412,986	11/1983	Kawata et al.	424/80
4,562,069	12/1985	Hegasy et al.	424/80
4,665,081	5/1987	Doi et al.	514/356
4,673,564	6/1987	Kawata et al.	424/494
4,696,815	9/1987	Schepky et al.	424/80
4,764,382	8/1988	Kydonieus et al.	424/449
4,765,989	8/1988	Wong et al.	424/473
4,765,990	8/1988	Sugimoto et al.	424/494
4,792,448	12/1988	Ranade	424/438
4,792,450	12/1988	Kydonieus et al.	424/449
4,792,452	12/1988	Howard et al.	424/475
4,803,076	2/1989	Ranade	424/438
4,803,081	2/1989	Falk et al.	424/488
4,808,413	2/1989	Joshi et al.	424/458
4,851,229	7/1989	Magruder et al.	424/457
4,867,985	9/1989	Heafield et al.	424/461
4,880,623	11/1989	Piergiorgio et al.	424/78
4,889,723	12/1989	Kim et al.	424/450
4,892,741	1/1990	Ohm et al.	424/479
4,894,235	1/1990	Kohne et al.	424/452
4,904,699	2/1990	Nauer	514/972
4,940,587	7/1990	Jenkins et al.	424/480
4,942,040	7/1990	Ragnarsson et al.	424/486
4,973,469	11/1990	Mulligan et al.	424/461
4,983,593	1/1991	Miyajima et al.	514/110
4,994,276	2/1991	Baichwal et al.	424/440
5,007,790	4/1991	Shell	424/451
5,015,479	5/1991	Mulligan et al.	424/457
5,019,397	5/1991	Wong et al.	424/473
5,024,843	6/1991	Kuczynski et al.	424/499
5,051,263	9/1991	Barry et al.	424/490
5,071,642	12/1991	Lahr et al.	424/474
5,091,190	2/1992	Kuczynski et al.	424/473
5,096,714	3/1992	Kuhrts	424/439
5,100,669	3/1992	Hyon et al.	424/426
5,108,757	4/1992	Erdos et al.	424/451
5,110,602	5/1992	Kim et al.	424/451
5,128,142	7/1992	Mulligan et al.	424/457
5,128,143	7/1992	Baichwal et al.	424/464
5,132,116	7/1992	Soumac et al.	424/469

5,133,974	7/1992	Paradissis et al.	424/480
5,135,757	8/1992	Baichwal et al.	424/465
5,145,683	9/1992	Rhodes	424/451
5,160,734	11/1992	Ganesan et al.	424/78.38
5,169,638	12/1992	Dennis et al.	424/457
5,169,639	12/1992	Baichwal	424/468
5,211,957	5/1993	Hagemann et al.	424/466
5,215,758	6/1993	Krishnamurthy	424/488
5,264,446	11/1993	Hegasy et al.	514/356
5,264,459	11/1993	Chelmick-Schorr et al.	514/446
5,273,760	12/1993	Oshlack et al.	424/480
5,286,493	2/1994	Oshlack et al.	424/468
5,288,500	2/1994	Ibsen	424/489
5,292,534	3/1994	Valentine et al.	424/451
5,356,467	10/1994	Oshlack et al.	106/153
5,415,871	5/1995	Pankhania et al.	424/486
5,439,687	8/1995	Compassi	424/468
5,455,046	10/1995	Baichwal	424/457
5,472,711	12/1995	Baichwal	424/468
5,476,654	12/1995	Conte et al.	424/78.08
5,478,574	12/1995	Baichwal et al.	424/485
5,512,297	4/1996	Baichwal	424/451
5,518,730	5/1996	Fuisz	424/426
5,543,099	3/1996	Zhang et al.	264/115
5,554,387	9/1996	Baichwal	424/488
5,662,933	9/1997	Baichwal et al.	424/457
5,667,801	9/1997	Baichwal	424/457
5,670,168	9/1997	Baichwal et al.	424/464
5,773,025	6/1998	Baichwal	424/458
5,845,563	12/1998	Baichwal	424/457

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1288049	8/1991	Canada
2101680	2/1994	Canada
0047899	3/1982	European Pat. Off.
0147171	7/1985	European Pat. Off.
0234670	2/1987	European Pat. Off.
0357793	3/1990	European Pat. Off.
0232155	8/1997	European Pat. Off.
2714065	10/1978	Germany
3400106	7/1985	Germany
2160100	12/1995	United Kingdom
8504100	9/1985	WIPO
WO8902738	4/1989	WIPO
WO 9206680	4/1992	WIPO
9313773	7/1993	WIPO
9423700	10/1994	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Chemical Abstracts, vol. 104 (1986) Abstract 174662y.
Chemical Abstracts, vol. 99 (1983) Abstract 128360d.
Chemical Abstracts, vol. 92 (1980) Abstract 135278s.
Chemical Abstracts, vol. 92 (1980) Abstract 82429h.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Michael P. Woodward
Assistant Examiner—Michael Borin
Attorney, Agent, or Firm—Davidson, Davidson & Kappel, LLC

[57] ABSTRACT

Sustained release dosage forms of high dose insoluble drugs such as ibuprofen and methods for their manufacture are disclosed.

46 Claims, 2 Drawing Sheets

TABLE 11

Dissolution Results					
Time (hr)	Ex. 7	Ex. 8	Ex. 9	Ex. A	Ex. B
0	0	0	0	0	0
1	1.7	3.5	2.3	1.3	0.2
2	3.6	10.2	8.1	3.1	1.1
3	4.8	11.8	10.1	5.9	2.5
4	11.0	22.0	26.0	16.3	11.4
6	15.3	27.9	32.4	29.9	23.3
8	19.1	34.4	41.4	46.5	36.5
12	27.7	48.8	72.7	62.8	69.3
16	46.6	58.5	98.3	73.3	85.2
18	56.4	61.6	100.2	79.8	91.5
24	67.4	70.0	100.9	88.1	

The dissolution results are also graphically depicted in FIG. 2.

The results show that a suitable sustained release of ibuprofen is still obtained although the tablet formulations of Examples 7-9 contain 50% less sustained release excipient than Examples 4-6.

The Examples provided above are not meant to be exclusive. Many other variations of the present invention will be apparent to those skilled in the art, and are contemplated to be within the scope of the present invention.

What is claimed is:

1. A sustained release dosage form, comprising from about 500 mg to about 1000 mg of an insoluble NSAID and an effective amount of a sustained release carrier comprising xanthan gum, locust bean gum and a pharmaceutically acceptable inert diluent, wherein the total weight of said dosage form is from about 110 percent to about 140 percent by weight of said insoluble NSAID, said xanthan gum and said locust bean gum comprising from about 7 to about 40 percent by weight of the dosage form, said locust bean gum comprising from about 50% to about 95% of the sustained release carrier, said dosage form providing a dissolution of said NSAID in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 6 percent by weight of said NSAID released after about 2 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.

2. The dosage form of claim 1, wherein said NSAID is selected from the group consisting of ibuprofen, calcium fenoprofen, naproxen, etodolac, mefenamic acid, tolmetin, and mixtures thereof.

3. The dosage form of claim 1, wherein said NSAID is ibuprofen.

4. The sustained release dosage form of claim 1, wherein the dosage form is a tablet.

5. A sustained release dosage form, comprising from about 500 mg to about 1000 mg of an insoluble NSAID and an effective amount of a sustained release carrier comprising xanthan gum, locust bean gum and a pharmaceutically acceptable inert diluent, wherein the total weight of said dosage form is from about 110 percent to about 140 percent by weight of said insoluble NSAID, said xanthan gum and said locust bean gum comprising, from about 7 to about 40 percent by weight of the dosage form, said locust bean gum comprising from about 50% to about 95% of the sustained release carrier, said dosage form providing a dissolution of said NSAID in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 20 percent by weight of said NSAID released after about 4 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.

6. The dosage form of claim 5, wherein the said NSAID is selected from the group consisting of ibuprofen, calcium

fenoprofen, naproxen, etodolac, mefenamic acid, tolmetin, and mixtures thereof.

7. The dosage form of claim 5, wherein the said NSAID is ibuprofen.

8. An oral sustained release dosage form, comprising a matrix comprising from about 500 to about 1000 mg of ibuprofen and a sustained release carrier comprising at least about 5% of xanthan gums about 50% to about 95% of a crosslinking agent comprising locust bean gum and a pharmaceutically acceptable inert diluent, wherein the weight ratio of said ibuprofen to the combined weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.06 to about 1:0.4, said dosage form providing a dissolution of said ibuprofen in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 6 percent by weight of said ibuprofen released after about 2 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.

9. The oral sustained release dosage form of claim 8, wherein the weight ratio of said ibuprofen to the combined weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.08 to about 1:0.25.

10. The oral sustained release dosage form of claim 8, comprising from about 800 to about 1000 mg ibuprofen.

11. A sustained release tablet comprising

from about 500 mg to about 1000 mg of an insoluble NSAID in a sustained release matrix comprising xanthan gum, locust bean gum and a pharmaceutically acceptable inert diluent, wherein the total weight of said tablet is from about 110 percent to about 140 percent by weight of said insoluble NSAID, said xanthan gum and said locust bean gum comprising from about 7 to about 40 percent by weight of the tablet said locust bean gum comprising from about 50% to about 95% of the sustained release matrix, said tablet providing a dissolution of said NSAID in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 6 percent by weight of said NSAID released after about 2 hours and from about 20 percent by weight of said NSAID released after about 4 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.

12. The sustained release tablet of claim 11, wherein said NSAID is ibuprofen and the total weight of said tablet is from about 119 percent to about 136 percent by weight of ibuprofen.

13. A sustained release ibuprofen tablet comprising from about 500 to about 1000 mg ibuprofen uniformly dispersed in a sustained release carrier comprising xanthan gum; locust bean gum; and an pharmaceutically acceptable inert diluent;

wherein the total weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 7 to about 40 percent by weight of the final tablet weight; the ratio of ibuprofen to the total weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.06 to about 1:0.4, and said locust bean gum comprising from about 50% to about 95% of the sustained release carrier, said tablet providing a dissolution of said ibuprofen in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 6 percent by weight of said ibuprofen released after about 2 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.

14. A sustained release ibuprofen tablet of claim 13 wherein the ratio of ibuprofen to the total weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.08 to about 1:0.25.

15. An oral sustained release dosage form, comprising a matrix comprising from about 500 to about 1000 mg of ibuprofen and a sustained release carrier comprising at least about 5% of xanthan gum, about 50% to about 95% of a crosslinking agent comprising locust bean gum and a pharmaceutically acceptable inert diluent; wherein the weight ratio of said ibuprofen to the combined weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.06 to about 1:0.4, said dosage form providing a dissolution of said ibuprofen in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 20 percent by weight of said ibuprofen released after about 4 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.
16. The oral sustained release dosage form of claim 15, wherein the weight ratio of said ibuprofen to the combined weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.08 to about 1:0.25.
17. The oral sustained release dosage form of claim 15, comprising from about 800 to about 1000 mg ibuprofen.
18. The sustained release dosage form of claim 5, wherein said NSAID is ibuprofen, and the total weight of said dosage form is from about 119 percent to about 136 percent by weight of ibuprofen.
19. A sustained release ibuprofen tablet comprising from about 500 to about 1000 mg ibuprofen uniformly dispersed in a sustained release carrier comprising xanthan gum; locust bean gum; and an pharmaceutically acceptable inert diluent; wherein the total weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 7 to about 40 percent by weight of the final tablet weight, and the ratio of ibuprofen to the total weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.06 to about 1:0.4, and said locust bean gum comprising from about 50% to about 95% of the sustained release carrier, said tablet providing a dissolution of said ibuprofen in-vitro when measured by the USP Type II (Paddle) Method, of from about 20 percent by weight of said ibuprofen released after about 4 hours and a t_{50} at about 12 to about 16 hours.
20. The sustained release ibuprofen tablet of claim 19, wherein the ratio of ibuprofen to the total weight of said xanthan gum and said locust bean gum is from about 1:0.08 to about 1:0.25.
21. The sustained release dosage form of claim 1, comprising a matrix in which said NSAID is uniformly dispersed with said sustained release carrier.
22. The sustained release dosage form of claim 5, comprising a matrix in which said NSAID is uniformly dispersed with said sustained release carrier.
23. The sustained release dosage form of claim 5, wherein the dosage form is a tablet.
24. The oral sustained release dosage form of claim 8, wherein the dosage form is a tablet.
25. The oral sustained release dosage form of claim 15, wherein the dosage form is a tablet.
26. The sustained release dosage form of claim 1, wherein the sustained release carrier comprises wet granulated particles of xanthan gum, locust bean gum and pharmaceutically acceptable inert diluent.
27. The sustained release dosage form of claim 5, wherein the sustained release carrier comprises wet granulated particles of xanthan gum, locust bean gum and a pharmaceutically acceptable inert diluent.
28. The oral sustained release dosage form of claim 19, wherein the sustained release carrier comprises wet granu-

- lated particles of xanthan gum, locust bean gum and pharmaceutically acceptable inert diluent.
29. The sustained release tablet of claim 11, wherein the sustained release carrier comprises wet granulated particles of xanthan gum, locust bean gum and pharmaceutically acceptable inert diluent.
30. The sustained release ibuprofen tablet of claim 13, wherein the sustained release carrier comprises wet granulated particles of xanthan gum, locust bean gum and pharmaceutically acceptable inert diluent.
31. The oral sustained release dosage form of claim 15, wherein the sustained release carrier comprises wet granulated particles of xanthan gum, locust bean gum and pharmaceutically acceptable inert diluent.
32. The sustained release ibuprofen tablet of claim 19, wherein the sustained release carrier comprises wet granulated particles of xanthan gum, locust bean gum and pharmaceutically acceptable inert diluent.
33. The sustained release dosage form of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
34. The sustained release dosage form of claim 5, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
35. The oral sustained release dosage form of claim 8, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
36. The sustained release tablet of claim 11, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
37. The sustained release ibuprofen tablet of claim 13, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
38. The oral sustained release dosage form of claim 15, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
39. The sustained release ibuprofen tablet of claim 19, wherein the pharmaceutically acceptable inert diluent is selected from the group consisting of a monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, a cellulose, starches, pre-manufactured direct compression excipients and mixtures thereof.
40. The sustained release dosage form of claim 1, wherein the ratio of locust bean gum to xanthan gum is 1:0.08.
41. The sustained release dosage form of claim 5, wherein the ratio of locust bean gum to xanthan gum is 1:0.08.
42. The oral sustained release dosage form of claim 8, wherein the ratio of locust bean gum to xanthan gum is 1:0.08.
43. The sustained release tablet of claim 11, wherein the ratio of locust bean gum to xanthan gum is 1:0.08.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/086353 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/14 (74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson, Davidson & Kappel, L.L.C., 485 Seventh Avenue, 14th Floor, New York, NY 10018 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US03/10404
- (22) International Filing Date: 4 April 2003 (04.04.2003) (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/370,460 5 April 2002 (05.04.2002) US
60/442,228 24 January 2003 (24.01.2003) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): PEN-
WEST PHARMACEUTICALS CO. [US/US]; 2981
Route 22, Patterson, NY 12563-9970 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): BAICHWAL,
Anand, R. [US/US]; 5 Kendal Drive, Wappingers Falls,
NY 12590 (US). WOODCOCK, Paul [GB/US]; 31
Mist Hill Drive, Brookfield, CT 06804 (US). SANGHVI,
Pradeepkumar, P. [US/US]; 9 Indian Hill Lane, New Fair-
field, CT 06812 (US). DINICOLA, Dean, M. [US/US];
17 Peach Orchard Rd., Prospect, CT 06712 (US). MC-
CALL, Troy, W. [US/US]; 8861 Three Chimneys Drive
East, Germantown, TN 38138 (US).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/086353 A1

(54) Title: SUSTAINED RELEASE METOPROLOL FORMULATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to a sustained release oral dosage forms containing a therapeutically effective amount of metoprolol tartrate, methods of preparing such formulations, and to methods of treatment utilizing such formulations.

What is claimed is:

1. A sustained release oral solid dosage form comprising:
a sustained release matrix comprising from about 12.5 to about 400 mg of metoprolol tartrate and a sustained release excipient;
said oral dosage form providing a mean C_{max} of metoprolol from about 10 ng/ml to about 40 ng/ml when the dosage form contains 100 mg metoprolol tartrate; said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
2. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said mean C_{max} of metoprolol is from about 15 ng/ml to about 30 ng/ml when the dosage form contains 100 mg metoprolol tartrate.
3. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said oral dosage form provides a mean C_{max} of metoprolol from about 40 ng/ml to about 90 ng/ml when the dosage form contains 200 mg metoprolol tartrate.
4. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said oral dosage form provides a mean C_{max} of metoprolol from about 5 ng/ml to about 30 ng/ml when the dosage form contains 50 mg metoprolol tartrate.
5. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said oral dosage form provides a mean C_{max} of metoprolol from about 2 ng/ml to about 15 ng/ml when the dosage form contains 25 mg metoprolol tartrate.
6. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said oral dosage form is substantially dose proportional.
7. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said sustained release excipient is pre-agglomerated prior to incorporation of the metoprolol tartrate.
8. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said dosage form provides a mean T_{max} at from about 2.5 to about 20 hours after oral administration.

9. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said dosage form provides a mean T_{max} at from about 6 to about 16 hours after oral administration.
10. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said sustained release matrix comprises a plurality of matrix multiparticulates.
11. The sustained release oral dosage form of claim 10, wherein said matrix multiparticulates are overcoated with a coating comprising a hydrophobic material.
12. The sustained release oral dosage form of claim 11, wherein said hydrophobic material is selected from the group consisting a hydrophobic polymer, a cellulosic material, an acrylic polymer, a methacrylic acid polymer, a methacrylic copolymer, hydrogenated vegetable oils, zein, and mixtures thereof.
13. The sustained release oral dosage form of claim 11, wherein said hydrophobic material is ethylcellulose.
14. The sustained release oral dosage form of claim 11, wherein said hydrophobic material comprises one or more ammonio methacrylate copolymers.
15. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein said dosage form is a compressed tablet.
16. The sustained release oral dosage form of claim 15, further comprising a coating over said compressed tablet; said coating comprising a hydrophobic material.
17. The sustained release oral dosage form of claim 16, wherein said hydrophobic material is selected from the group consisting of a hydrophobic polymer, a cellulosic material, an acrylic polymer, a methacrylic acid polymer, a methacrylic acid copolymer, hydrogenated vegetable oils, zein, and mixtures thereof.

18. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein the sustained release excipient comprises a gelling agent selected from the group consisting of a heteropolysaccharide gum, a homopolysaccharide gum, and mixtures thereof.
19. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein the sustained release excipient comprises a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum.
20. The sustained release oral dosage form of claim 19, wherein said heteropolysaccharide gum is xanthan gum and said homopolysaccharide gum is locust bean gum.
21. The sustained release oral dosage form of claim 1, wherein the sustained release excipient further comprises a ionizable gel strength-enhancing agent.
22. The sustained release oral dosage form of claim 21, wherein said ionizable gel strength-enhancing agent is selected from the group consisting of calcium sulfate, sodium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, lithium chloride, tripotassium phosphate, sodium borate, potassium bromide, potassium fluoride, sodium bicarbonate, calcium chloride, magnesium chloride, sodium citrate, sodium acetate, calcium lactate, magnesium sulfate, sodium fluoride, and mixtures thereof.
23. A sustained release oral solid dosage form comprising:
a sustained release matrix comprising from about 12.5 to about 400 mg metoprolol tartrate and a sustained release excipient;
said oral dosage form providing a mean C_{max} at steady state of metoprolol from about 4 ng/ml to about 20 ng/ml when the dosage form contains 25 mg metoprolol tartrate; said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
24. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein the C_{max} at steady state of metoprolol is from about 6 ng/ml to about 15 ng/ml when the dosage form contains 25 mg metoprolol tartrate.

25. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein said dosage form provides a mean T_{max} at from about 2.5 to about 20 hours after oral administration.
26. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein said dosage form provides a mean T_{max} at from about 6 to about 16 hours after oral administration.
27. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein said sustained release matrix comprises a plurality of matrix multiparticulates.
28. The sustained release oral dosage form of claim 27, wherein said matrix multiparticulates are overcoated with a coating comprising a hydrophobic material.
29. The sustained release oral dosage form of claim 28, wherein said hydrophobic material is selected from the group consisting of a hydrophobic polymer, a cellulosic material, an acrylic polymer, a methacrylic acid polymer, a methacrylic copolymer, hydrogenated vegetable oils, zein, and mixtures thereof.
30. The sustained release oral dosage form of claim 28, wherein said hydrophobic material is ethylcellulose.
31. The sustained release oral dosage form of claim 28, wherein said hydrophobic material comprises one or more ammonio methacrylate copolymers.
32. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein said dosage form is a compressed tablet.
33. The sustained release oral dosage form of claim 32, further comprising a coating over said compressed tablet; said coating comprising a hydrophobic material.
34. The sustained release oral dosage form of claim 32, wherein said hydrophobic material is selected from the group consisting of a hydrophobic polymer, a cellulosic material, an acrylic polymer, a methacrylic acid polymer, a methacrylic acid copolymer, hydrogenated vegetable oils, zein, and mixtures thereof.

35. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein the sustained release excipient comprises a gelling agent selected from the group consisting of a heteropolysaccharide gum, a homopolysaccharide gum, and mixtures thereof.
36. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein the sustained release excipient comprises a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum.
37. The sustained release oral dosage form of claim 36, wherein said heteropolysaccharide gum is xanthan gum and said homopolysaccharide gum is locust bean gum.
38. The sustained release oral dosage form of claim 23, wherein the sustained release excipient further comprises a ionizable gel strength-enhancing agent.
39. The sustained release oral dosage form of claim 38, wherein said ionizable gel strength-enhancing agent is selected from the group consisting of calcium sulfate, sodium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, lithium chloride, tripotassium phosphate, sodium borate, potassium bromide, potassium fluoride, sodium bicarbonate, calcium chloride, magnesium chloride, sodium citrate, sodium acetate, calcium lactate, magnesium sulfate, sodium fluoride, and mixtures thereof.
40. A sustained release oral solid dosage form comprising:
a sustained release matrix comprising from about 12.5 mg to about 400 mg of metoprolol tartrate and a sustained release excipient; said oral dosage form providing a mean C_{max} at steady state of metoprolol from about 5 ng/ml to about 30 ng/ml when the dosage form contains 50 mg metoprolol tartrate; said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
41. A sustained release oral dosage form comprising:
metoprolol tartrate in an amount of from about 12.5 mg to about 400 mg dispersed in a matrix comprising (i) a gelling agent said gelling agent in an amount of from about 10% to about 60% by weight of the dosage form, (ii) an inert pharmaceutical diluent in an amount of from about 5% to about 40% by weight of the dosage form, and (iii) an ionizable gel strength enhancing agent in an amount of from about 0.5% to about

16% by weight of the dosage form; a hydrophobic coating coated over said matrix in an amount of from about 1% to about 20% by weight of the dosage form; said dosage form providing for the sustained release of said metoprolol tartrate suitable for once a day administration.

42. The sustained release oral dosage form of claim 41, wherein said matrix is pre-agglomerated prior to incorporation of the metoprolol tartrate.
43. The sustained release oral dosage form of claim 41, wherein said gelling agent consists of a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum.
44. The sustained release oral dosage form of claim 41, wherein said inert pharmaceutical diluent is mannitol.
45. A sustained release oral dosage form comprising:
a matrix comprising metoprolol tartrate in an amount of from about 12.5mg to about 400mg dispersed in a sustained release excipient comprising (i) locust bean gum in an amount of 5% to about 30% by weight of the oral dosage form and (ii) xanthan gum in an amount from about 5% to about 30% by weight of the oral dosage form, (iii) mannitol in an amount of from about 5 % to about 40% by weight of the oral dosage form, and (iv) calcium sulfate dihydrate in an amount of about 0.5% to about 16% by weight of the oral dosage form; and
a hydrophobic coating coated over said matrix in an amount of from about 1% to about 20% by weight of the oral dosage form;
said dosage form providing for the sustained release of said metoprolol tartrate suitable for once-a-day administration.
46. A sustained release tablet formulation comprising:
a matrix core composition comprising
 - (a) metoprolol tartrate in an amount of from about 12.5 mg to about 400 mg;
 - (b) a cellulose derivative selected from the group consisting of an alkylcellulose, hydroxyalkylcellulose, hydroxypropylalkylcellulose, or mixtures thereof; and
 - (c) a sustained release excipient comprising a gelling agent in an amount of about 10% to about 60% by weight of the formulation; an inert diluent in an amount of from

about 5% to about 40% by weight of the formulation; and an ionizable gel strength enhancing agent in an amount of from about 0.5% to about 16% by weight of the formulation; and
a coating over said core comprising
(a) a hydrophobic material in an amount of from about 2% to about 15% by weight of the formulation;
said formulation providing for the sustained release of said metoprolol tartrate suitable for once-a-day administration.

47. The sustained release tablet formulation of claim 46, wherein said hydrophobic material is selected from the group consisting of a hydrophobic polymer, a cellulosic material, an acrylic polymer, a methacrylic acid polymer, a methacrylic acid copolymer, hydrogenated vegetable oils, zein, and mixtures thereof
48. The sustained release tablet formulation of claim 46, wherein said hydrophobic material is ethylcellulose.
49. The sustained release tablet formulation of claim 46, wherein said hydrophobic material comprises one or more ammonio methacrylate copolymers.
50. The sustained release formulation of claim 46, wherein said coating further comprises hydroxypropylmethylcellulose.
51. A sustained release excipient for the sustained release of an active agent comprising from about 20% to about 60% of a gelling agent by weight of said sustained release excipient, said gelling agent consisting of a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum; from about 1% to about 20% of an ionizable gel strength enhancing agent by weight of said sustained release excipient; and from about 6% to about 60% of mannitol by weight of the sustained release excipient.
52. The sustained release excipient of claim 51, further comprising a cellulosic material selected from the group consisting of alkylcellulose, hydroxyalkylcellulose, hydroxypropylalkylcellulose, or mixtures thereof.

53. The sustained release excipient of claim 51, wherein said heteropolysaccharide gum is xanthan gum.
54. The sustained release excipient of claim 51, wherein said homopolysaccharide gum is locust gum.
55. The sustained release excipient of claim 51, wherein said ionizable gel strength enhancing agent is selected from the group consisting of calcium sulfate, sodium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, lithium chloride, tripotassium phosphate, sodium borate, potassium bromide, potassium fluoride, sodium bicarbonate, calcium chloride, magnesium chloride, sodium citrate, sodium acetate, calcium lactate, magnesium sulfate, sodium fluoride, and mixtures thereof.
56. The sustained release excipient of claim 51, wherein said ionizable gel strength enhancing agent is calcium sulfate dihydrate.
57. A method of treating a patient with hypertension comprising:
administering to said patient a sustained release oral dosage form comprising a sustained release matrix comprising from about 12.5 to about 400 mg of metoprolol tartrate and a sustained release excipient; said oral dosage form providing a mean C_{max} of metoprolol from about 10 ng/ml to about 40 ng/ml when the dosage form contains 100 mg metoprolol tartrate; said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
58. The method of claim 57, wherein said mean C_{max} of metoprolol is from about 15 ng/ml to about 30 ng/ml when the dosage form contains 100 mg metoprolol tartrate.
59. A method of reducing blood pressure comprising
administering to a human patient a sustained release oral solid dosage form comprising a sustained release matrix comprising about 12.5 to about 400 mg of metoprolol tartrate and a sustained release excipient; said oral dosage form providing a mean C_{max} of metoprolol from about 10 ng/ml to about 40 ng/ml when the dosage form contains 100 mg metoprolol tartrate, said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.

60. A method of providing cardioselective antihypertensive therapy to a human patient comprising administering to said patient a sustained release oral dosage form comprising a sustained release matrix comprising about 12.5 to about 400 mg of metoprolol tartrate and a sustained release excipient; said oral dosage form providing a mean C_{max} of metoprolol from about 10 ng/ml to about 40 ng/ml when the dosage form contains 100 mg metoprolol tartrate; said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
61. A method of preventing or reducing a mallaird-type reaction in a metoprolol tartrate sustained release oral dosage form comprising preparing said sustained release oral dosage form by combining a therapeutically effective amount of metoprolol tartrate with a sustained release excipient that provides for the sustained release of said metoprolol tartrate, and including in said dosage form an effective amount of mannitol to prevent or reduce the degradation of said metoprolol tartrate.
62. The method of claim 61, wherein said mannitol is included in said sustained release excipient prior to combining said excipient with said metoprolol tartrate.
63. The method of claim 61, wherein said mannitol is incorporated into said dosage when said metoprolol tartrate and said sustained release excipient are combined.
64. A method of preparing a sustained release tablet formulation of metoprolol tartrate for once-a-day administration comprising:
spray granulating a sustained release excipient and metoprolol tartrate with a suspension or solution comprising a cellulose derivative selected from the group consisting of an alkylcellulose, hydroxyalkylcellulose, hydroxyalkylalkylcellulose, or mixtures thereof; and tableting the resultant granulation such that each tablet provides a dose of metoprolol tartrate sufficient to provide a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
65. The method of claim 64, further comprising overcoating the tablets with a coating comprising a hydrophobic material.

66. The method of claim 65, wherein the hydrophobic material is selected from the group consisting of hydrophobic polymer, a cellulosic material, an acrylic polymer, a methacrylic acid polymer, a methacrylic copolymer, hydrogenated vegetable oils, zein, and mixtures thereof.
67. A sustained release oral solid dosage form comprising:
a sustained release matrix comprising a therapeutically effective amount of metoprolol tartrate and a sustained release excipient;
said oral dosage form providing a mean C_{max} of metoprolol from about 10 ng/ml to about 40 ng/ml per 100 mg metoprolol tartrate, said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
68. A method of treating a patient with hypertension comprising:
administering to said patient a sustained release oral dosage form comprising a sustained release matrix comprising a therapeutically effective amount of metoprolol tartrate and a sustained release excipient; said oral dosage form providing a mean C_{max} of metoprolol from about 10 ng/ml to about 40 ng/ml per 100 mg metoprolol tartrate; said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
69. A method of reducing blood pressure comprising administering a sustained release oral dosage form of claim 67 to a human patient.
70. A method of reducing blood pressure comprising administering a sustained release oral dosage form of claim 67 to a human subject.
71. A method of providing cardioselective antihypertensive therapy to a human patient comprising administering a sustained release oral dosage form of claim 67 to a patient in need of said therapy.
72. A sustained release oral solid dosage form comprising:
a sustained release matrix comprising a therapeutically effective amount of metoprolol tartrate and a sustained release excipient; said oral dosage form providing

a mean C_{max} at steady state of metoprolol from about 5 ng/ml to about 30 ng/ml per 50 mg metoprolol tartrate, said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.

73. A sustained release oral solid dosage form comprising:
a sustained release matrix comprising a therapeutically effective amount of metoprolol tartrate and a sustained release excipient;
said oral dosage form providing a mean C_{max} at steady state of metoprolol from about 4 ng/ml to about 20 ng/ml per 25 mg metoprolol tartrate, said dosage form providing a therapeutic effect for about 24 hours after oral administration.
74. A sustained release tablet formulation comprising:
about 31% by weight of metoprolol tartrate;
about 45% by weight of a sustained release excipient comprising xanthan gum, locust bean gum, calcium sulfate dihydrate, and mannitol;
about 3% by weight hydroxypropylmethylcellulose;
about 4% by weight talc;
about 2% by weight sodium stearyl fumarate;
about 9 to about 12% by weight hydrophobic coating material; and
about 3% by weight of a color coating material;
said formulation providing for the sustained release of said metoprolol tartrate.
75. The sustained release tablet formulation of claim 74, wherein said hydrophobic coating material comprises ethylcellulose in an amount of about 8% by weight of the formulation.
76. The sustained release tablet formulation of claim 74, wherein said sustained release excipient comprises about 20% by weight xanthan gum; about 30% by weight locust bean gum; about 10% by weight calcium sulfate dihydrate; and about 40% by weight mannitol.
77. A sustained release tablet formulation comprising:
about 32% by weight of metoprolol tartrate;

about 48% by weight of a sustained release excipient comprising xanthan gum, locust bean gum, calcium sulfate dihydrate, and mannitol;
about 4% by weight hydroxypropylmethylcellulose;
about 4% by weight talc;
about 2% by weight sodium stearyl fumarate;
about 8% by weight hydrophobic coating material; and
about 3% by weight of a color coating material;
said formulation providing for the sustained release of said metoprolol tartrate.

78. The sustained release tablet formulation of claim 77, wherein said hydrophobic coating material comprises a combination of two ammonio methacrylate copolymers in a combined amount of about 5% by weight of the formulation.
79. The sustained release tablet formulation of claim 77, wherein said sustained release excipient comprises about 20% by weight xanthan gum; about 30% by weight locust bean gum; about 10% by weight calcium sulfate dihydrate; and about 40% by weight mannitol.
80. The use of the oral solid dosage form or formulation of claims 1-56, 67, 72-78 or 79 in the preparation of a metoprolol tartrate formulation for treating hypertension, which provides a sustained release of said metoprolol tartrate after exposure of the dosage form or formulation to gastrointestinal fluid.
81. The use of the oral solid dosage form or formulation of claims 1-56, 67, 72-78 or 79 in the preparation of a metoprolol tartrate formulation for providing cardioselective anti-hypertension therapy, which provides a sustained release of said metoprolol tartrate after exposure of the dosage form or formulation to gastrointestinal fluid.
82. The use of the oral solid dosage form or formulation of claims 1-56, 67, 72-78 or 79 in the preparation of a metoprolol tartrate formulation for reducing blood pressure, which provides a sustained release of said metoprolol tartrate after exposure of the dosage form or formulation to gastrointestinal fluid.

conclusiones exclusivamente comparativas entre los distintos lotes. El resultado de este test no garantiza la eficacia clínica sin embargo, su implementación, hace, generalmente, que no se consiga una eficacia completa.

Ensayo de disolución

Se ha demostrado que el mismo principio activo, incorporado a comprimidos de diferente forma, y que cumplan todos ellos los requerimientos de fabricación establecidos, no siempre presenta la misma actividad terapéutica. Se manifiesta la necesidad de realizar estudios sobre la velocidad de disolución del principio activo, proceso condicionante de su absorción.

Aunque los ensayos de disolución son de gran importancia en el control de calidad, los ensayos de disolución pueden considerarse buenos indicadores de la actividad de los fármacos muy poco solubles, es preciso señalar que, por lo tanto, no constituyen una medida de la biodisponibilidad, que debe ser evaluada *in vivo*. Si las correlaciones entre los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* son buenas, los ensayos de disolución pueden considerarse buenos indicadores de la actividad de los fármacos en la formulación ensayada.

Se han propuesto diversos procedimientos para llevar a cabo este ensayo, los cuales son los métodos recogidos en la USP, método del *huevo* y método de la *pateta*, cuyos esquemas se presentan en la figura 2.55.

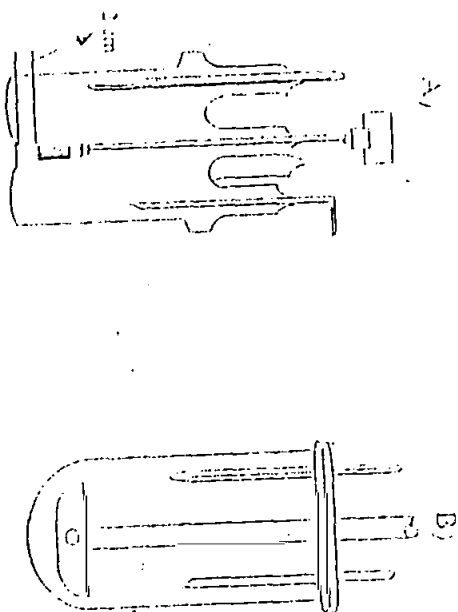


Figura 2.55. Aparatos USP para realizar ensayos de disolución. A) Método de la pateta. B) Método de la cápsula.

La composición del fluido de disolución para llevar a cabo el ensayo, junto al método utilizado, se especifica en cada monografía de los fármacos. Se incluye también la proporción de fármaco que debe disolverse en un período de tiempo determinado. En general, los requerimientos de disolución de la USP

blecen que al menos un 75% del fármaco debe disolverse en 45 minutos. Con objeto de reducir la variabilidad interlaboratorio en los test de disolución, la USP sugiere el uso de discos estándares de ácido salicílico y prednisona como calibradores del equipo de disolución.

2.2.11. Comprimidos especiales

Se incluye dentro de esta categoría a aquellos comprimidos que presentan alguna característica farmacotécnica diferente de las descritas para los comprimidos convencionales. Los comprimidos especiales de mayor utilización (sublinguales bucales, masticables, efervescentes, multicapa, vaginales, de implantación, de liberación sostenida y recubiertos) se describen a continuación.

A) Comprimidos sublinguales y bucales

Son comprimidos destinados a situarse bajo la lengua (sublinguales) o a mantenerse en la cavidad oral (bucales), donde se disuelven lentamente liberando el principio activo para producir un efecto local o ser absorbidos a través de la mucosa y ejercer un efecto sistémico. En general, presentan pequeño tamaño y una forma plana u oval. Los comprimidos bucales deben disolverse con lentitud, para lo cual en su formulación se evita la presencia de agentes disgregantes y se incorporan aglutinantes energéticos (gelatina, goma arábiga, carboximetilcelulosa...) y lubricantes de acción hidrofóbica, del tipo del estearato magnésico, que contribuyen a aumentar el tiempo de disgregación. Además, se utilizan fuerzas elevadas de compresión para obtener comprimidos duros. Se pueden administrar de esta forma hormonas como la metiltestosterona, el citrato de oxitocina, la progesterona, antihistamínicos y antibióticos, etc.

Los comprimidos sublinguales suelen contener fármacos que serían destruidos o inactivados a su paso por el tracto gastrointestinal. En general, están concebidos para que el principio activo se ceda lentamente, de manera que la velocidad de liberación sea del mismo orden de magnitud que la de absorción para asegurar el máximo aprovechamiento de la dosis administrada. Si la liberación se produjera muy rápidamente, la mucosa no estaría en situación de absorber toda la cantidad de fármaco disuelta, por lo que una parte de éste sería deglutida junto con la saliva. Por el contrario, en ciertos casos especiales, cuando se recurre a esta forma de administración para el tratamiento de situaciones urgentes, como la angina de pecho o el asma, los comprimidos sublinguales deben disolverse fácilmente, permitiendo una rápida absorción del fármaco, por lo que para su obtención se emplean bajas fuerzas de compresión y se les dota de una forma lenticular y de gran superficie. De este modo se administran fármacos tales como la nitroglicerina, el clorhidrato de isoproterenol, el sulfato de isoprenalina, el dinitrato de isosorbida, la ketanserina, etc.

F) Comprimidos de implantación

Los comprimidos de implantación están diseñados para ser depositados bajo la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto de la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto de la entre un mes y un año); deben, pues, presentar bajas velocidades de disolución y disolución en los fluidos tisulares. Ello se consigue utilizando una elevación de compresión o recurriendo a la fusión conjunta del principio activo con ciertos coadyuvantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilenoóxido 6000). En general, si es posible, se prefiere su fabricación sin la adición de excipientes; en el caso de ser precisos, éstos deben ser totalmente solubles. Otros requisitos de los comprimidos de implantación son un reducido tamaño (2-3 mm de diámetro), la fabricación en condiciones de asepsia y el envasado en recipientes estériles. La administración de este tipo de comprimidos debe realizarse mediante técnicas quirúrgicas o utilizando inyectores especiales (inyector de Kern). Su utilización en el hombre ha caído en desuso; han sido sustituidos por otras formas de dosificación, como tubos de silicona de difusión controlada. No obstante, aunque su empleo está prácticamente restringido a la administración de hormonas estimulantes del crecimiento animal, un ejemplo característico del uso de este tipo de comprimidos en humanos lo constituye el disulfiram (Esperal R[®], 100 mg), utilizado en el tratamiento crónico del alcoholismo.

G) Comprimidos de liberación controlada

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

2.2.12. Comprimidos recubiertos

Aunque el recubrimiento de formas sólidas ya era practicado en Egipto, una de las primeras referencias escritas a las formas recubiertas en la literatura islámica y se debe a Rhazes (850-923). Tal como se conocen, el recubrimiento data de fines del siglo XIV, época en la que ya se utilizaban "grageas". En Francia, en el siglo XVII, este método se utilizaba para recubrir el sabor de algunos medicamentos; con este fin, Derenou revestía y pastillas con metales (oro y plata), de aquí proviene el dicho castellano "píldora". Los recubrimientos azucarados se desarrollaron considerablemente en Francia a mediados del siglo XIX: en 1837 y 1840 se registraron dos patentes técnicas. Sin embargo, los recubrimientos pelicular (el método más empleado en la década de los años 50 del presente siglo).

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

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

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben confundirse con los comprimidos de liberación controlada, ya que pueden comprometerse la seguridad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

- Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:
- Recubrimiento con azúcar o grageado.
 - Recubrimiento pelicular.
 - Recubrimiento por compresión.

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

3. Formulaciones pH-independientes

Puesto que el valor del pH varía de forma considerable a lo largo del tracto gastrointestinal, las formulaciones pH-independientes se presentan como una alternativa muy interesantes para su uso por vía oral. Estas formulaciones se obtienen mezclando un principio activo, ácido o base, con agentes *buffer* (sales de ácido cítrico) y excipientes que permiten obtener unos gránulos que se recubren con denullos se encuentran en el aparato digestivo, penetra fluido a su interior y, por efecto del sistema *buffer*, el pH adquiere un valor adecuado, según el tipo de principio activo, se disuelve éste y difunde a través de la membrana polimérica a velocidad constante.

4. Matrices hidrofílicas

La formulación de principios activos en cápsulas gelatinosas o en comprimidos, utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes base, representa una alternativa de indudable interés en el campo de la liberación controlada oral. Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. Tal como se recoge en la figura 8.16, a medida que el agua va penetrando en el sistema con una velocidad que depende en gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van disipando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema.

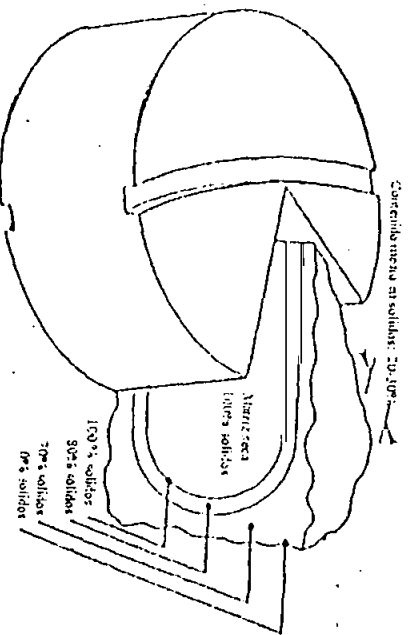


Figura 8.16. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.

La liberación del principio activo a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos, tal como se recoge en la figura 8.17.

- Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.
- Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera, una vez que éste se ha formado.

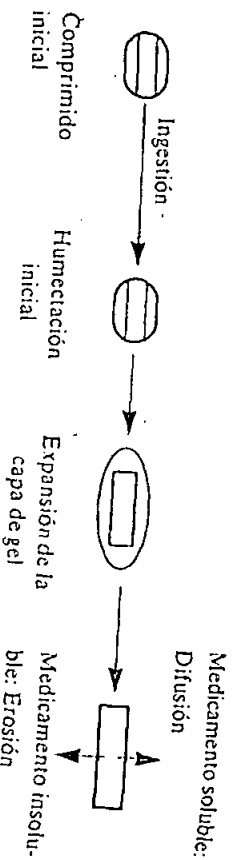


Figura 8.17. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del principio activo. Si ésta es reducida, las posibilidades de cesión por difusión serán prácticamente nulas y la liberación se producirá casi exclusivamente por erosión superficial, con lo que se obtendrán perfiles característicos de la cinética de orden 0. En cambio, si el principio activo es moderada o marcadamente hidrosoluble, el mecanismo implicado en la liberación será la difusión; en este último caso, pueden distinguirse tres etapas en el proceso global de liberación:

- En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero. En esta primera etapa la velocidad de penetración del líquido depende de la porosidad del sistema y la capa de gel no constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grandes.
- En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel. Durante la misma, la liberación del principio activo está controlada por el proceso de difusión y no por el de disolución del principio activo o por la velocidad de penetración del agua en el sistema.
- El período final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de principio activo ha caído por debajo del nivel de saturación.

debajo de su coeficiente de solubilidad. Esta etapa se caracteriza por una reducción gradual de la velocidad de liberación del principio activo.

Como polímeros que se pueden utilizar en la elaboración de matrices hidrofílicas se pueden considerar los siguientes:

- *Polímeros naturales o semisintéticos.* Son productos de origen vegetal (agar, alginatos, etc.) o bien transformados mediante procesos físicos o de semisíntesis (chitosanos, almidones modificados, etc.).
- *Éteres de la celulosa.* Este grupo de derivados semisintéticos de la celulosa es el que ha encontrado mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas. Se obtienen substituyendo algunos átomos de hidrógeno de los grupos hidróxilo de la celulosa, de las unidades de glucosa, por grupos metilo, hidróximetilo, hidroxipropilo o carboximetilo. Las propiedades físicas y fisicoquímicas de los éteres de la celulosa están determinadas por el tipo, proporción y, en su caso, variedad de los grupos substituyentes. Esto sucede, por ejemplo, con la viscosidad de las dispersiones acuosas, aspecto de gran importancia en relación con muchas de las aplicaciones de estos excipientes.
- *Polímeros del ácido acrílico.* Integrados en el grupo de los carbómeros y comercializados bajo el nombre de Carbopol®, constituyen actualmente unos polímeros con variedades que difieren en su peso molecular y en su capacidad viscosizante.

Los carbómeros han encontrado interesantes aplicaciones en el campo de las formas orales de liberación controlada y con su empleo pueden conseguirse básicamente tres tipos de sistemas:

- *Sistemas de inclusión* en los que las moléculas se alojan en los espacios abiertos en la red molecular del polímero, tras provocar la floculación de éste en medio acuoso mediante una modificación controlada del pH. Finalmente, el aducto así formado se separa por filtración, se deseca y se comprime.
- *Sistemas megaloportos.* Están constituidos por dos fases: una fase continua denominada "hospedadora", que controla la velocidad de penetración del líquido en el sistema, y otra en la que se encuentra el principio activo y que se encarga del control de su liberación durante un tiempo prolongado. Cuando uno de estos sistemas, obtenido por compresión de una mezcla de granulados de una y otra fase, se pone en contacto con un medio acuoso, el líquido penetra en la fase hospedadora debido a la presencia de cantidades importantes de componentes solubles, provocando la formación de grandes poros en el sistema. A medida que el líquido va penetrando en las partes internas del dispositivo, una parte cada vez mayor de la superficie de la fase

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

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

5. Matrices lipídicas

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

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

La liberación de principios activos a partir de matrices lipídicas está controlada por los mecanismos de difusión y erosión, y prevalece uno u otro según las características del principio activo y del propio excipiente lipídico. Las matrices lipídicas presentan un cierto grado de porosidad que permite la penetración inicial del medio de disolución y, en consecuencia, la disolución y difusión del principio activo en el mismo. Paralelamente, se producirá una gradual erosión de la matriz por lipólisis enzimática, simple hidrólisis o solubilización por ionización.

AA 328673
NOTARIA TERCERA
ENCUENTRO



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

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

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

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

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,

identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: -----

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

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

EL NOTARIO TREINTA
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
DA FE que esta reproducción
fotostática corresponde a la original
que se encuentra en la Notaría
SEGUNDA DE CALI

173 AGO 2007
WILLY VALEK MORA
NOTARIO
BOGOTA D.C.

4539
00523

LUZ MERY CORDEIRO
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

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

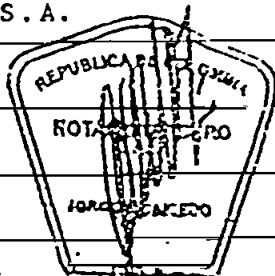
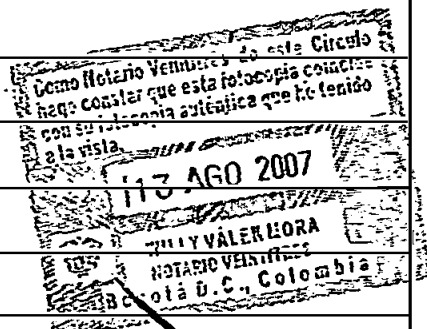
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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

Juan m. Barberi

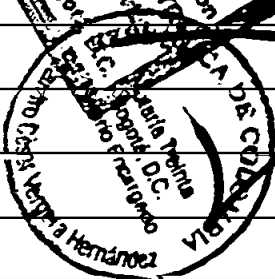
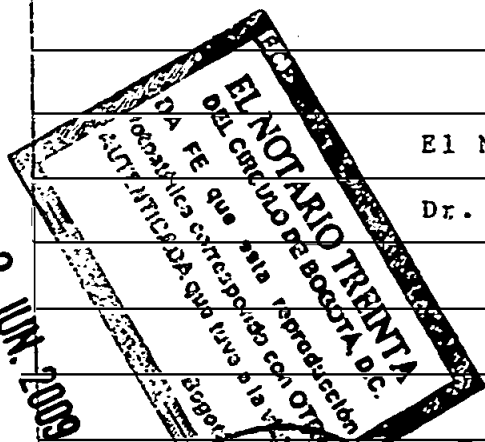
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





01



* 8 2 9 8 5 2 7 9 *



84

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 1

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD: CALI

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

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:11

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 2

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

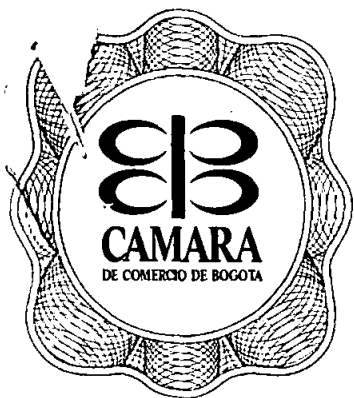
QUE POR ESCRITURA NRO. 4551 DEL 23 DE OCTOBER DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVEMBER DE 2008 BAJO EL NRO. 12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE (ESCINDENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (BENEFICIARIA(S)) INVERSIONES TQTS S.A. .

CERTIFICA:

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5507 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	
E.P. 3124 18365	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 3325 18366	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 5726 19258	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	
E.P. 2374 19368	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	
E.P. 2793 22616	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 0 *



85

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 3

E.P. 2794 22617	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961
E.P. 6365 23489	30/12/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1962
E.P. 1333 23850	21/03/1962	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/03/1962
E.P. 3396 26016	28/05/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/06/1963
E.P. 8853 27107	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964
E.P. 5718 27181	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964
E.P. 2743 27681	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
E.P. 2744 27682	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
E.P. 7057 28591	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964
E.P. 1693 29569	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965
E.P. 1799 31623	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966
E.P. 2498 32757	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966
E.P. 2792 33009	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967
E.P. 2209 34591	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967
E.P. 6933 35082	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967
E.P. 6363 37141	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968
E.P. 7711 37615	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 4

39341

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

41379

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

44154

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

44367

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

44716

E.P. 6209 05/10/1973 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 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 30/06/1982

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 1 *



86

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 5

E.P. 9569 22250 IX	29/09/1989 NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989
E.P. 10571 60929 IX	04/12/1992 NOTARIA DECIMA DE CALI	15/12/1992
E.P. 10249 10214 IX	18/12/1995 NOTARIA DECIMA DE CALI	20/12/1995
E.P. 2359 3813 IX	22/05/1997 NOTARIA TERCERA DE CALI	27/05/1997
E.P. 2624 4740 IX	30/06/2000 NOTARIA TERCERA DE CALI	07/07/2000
E.P. 3814 6381 IX	15/09/2000 NOTARIA TERCERA DE CALI	18/09/2000
E.P. 3588 8542 IX	30/07/2004 NOTARIA TERCERA DE CALI	04/08/2004
E.P. 2224 6565 IX	24/05/2006 NOTARIA TERCERA DE CALI	30/05/2006
E.P. 1675 5362 IX	08/05/2008 NOTARIA TERCERA DE CALI	16/05/2008
E.P. 4551 12416 IX	23/10/2008 NOTARIA TERCERA DE CALI	04/11/2008
E.P. 917 2978 IX	05/03/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI	13/03/2009
E.P. 1809 5625 IX	05/05/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI	15/05/2009

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE JANUARY DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 6

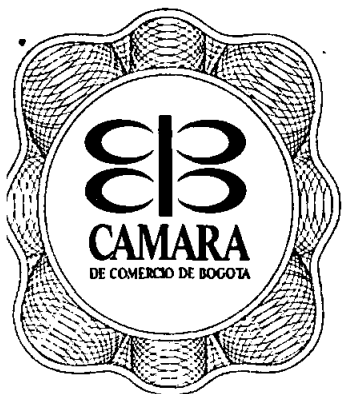
COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TÍTULOS U OTROS VALORES EN COMPANÍAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACIÓN DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONÓMICA LÍCITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACIÓN DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACIÓN DE ÓRGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICIÓN DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACIÓN DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRÁ 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 PAÍS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACIÓN SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCIÓN DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACIÓN DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA ÍNDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

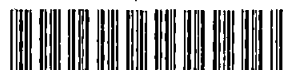
ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN. PARA LOS FINES DE SU DIRECCIÓN, ADMINISTRACIÓN Y REPRESENTACIÓN, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ÓRGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS. LA DIRECCIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TÉRMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. LAS VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS SON ÓRGANOS ESPECIALES CREADOS POR LA ASAMBLEA EN BENEFICIO DE LA COMPAÑÍA Y EL NOMBRAMIENTO DE QUIENES SEAN DESIGNADOS, SU NÚMERO, FACULTADES Y ATRIBUCIONES QUE EJERCERAN SE

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 2 *



87

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 7

CONFIEREN EN SU REGLAMENTACION Y EJECUCION, COMO NORMA ESPECIAL, A LA JUNTA DIRECTIVA QUE LAS DETERMINARÁ DE CONFORMIDAD ESTOS ESTATUTOS, A LA ORGANIZACIÓN ADMINISTRATIVA QUE POR ORIENTACIÓN SE LE QUIERE DAR A LA SOCIEDAD Y POR LA LEY.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSIÓN DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACIÓN, LA ENAJENACIÓN O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCIÓN O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACIÓN MODIFICACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICIÓN DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCIÓN A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERÉS DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SIETE (7) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PERÍODOS DE DOS AÑOS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE.

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

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MÁS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRÁ ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ÓRDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS:

C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS.

E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 8

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

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

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

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

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

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

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

(5) CELEBRAR CUALQUIER ACUERDO, ARREGLO O TRANSACCIÓN CON CUALQUIER PERSONA NATURAL O JURÍDICA RELACIONADA CON LA COMPAÑÍA, INCLUYENDO A CUALQUIER ACCIONISTA, MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, EMPLEADO, FUNCIONARIO, AFILIADO, O A CUALQUIER COMPAÑÍA CONTROLADA POR CUALQUIERA DE LOS ACCIONISTAS MAYORITARIOS DE LA COMPAÑÍA; SIEMPRE Y CUANDO TALES CONTRATOS O ACUERDOS:

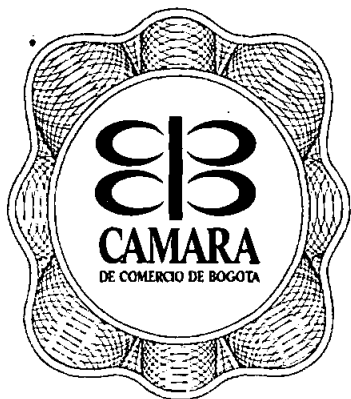
(i) INVOLUCREN PAGOS DE LA COMPAÑÍA SUPERIORES A UN MONTO EQUIVALENTE A SETENTA Y CINCO MIL DÓLARES DE USA (US\$75.000.00).

(ii) TENGAN UN PLAZO SUPERIOR A UN AÑO.

(iii) NO HAYAN SIDO NEGOCIADOS EN IGUALDAD DE CONDICIONES QUE TRANSACCIONES CON PERSONAS NO RELACIONADAS, O NO SE CONSIDEREN DENTRO DEL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS.

PARÁGRAFO I.- PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5) SE CONSIDERA "PERSONA RELACIONADA"

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 3 *



98

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 9

A CUALQUIER PERSONA: (i) QUE ES AFILIADA DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(ii) QUE ACTÚA COMO MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, SOCIO, ALBACEA, O FIDUCIARIO DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(iii) EN LA CUAL LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA POSEE UN INTERÉS MATERIAL.

(iv) QUE TIENE UN INTERÉS MATERIAL EN LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA. EN RELACIÓN CON UN INDIVIDUO, EL TÉRMINO "PARTE RELACIONADA" INCLUYE A UN INDIVIDUO QUE SEA MIEMBRO DE LA FAMILIA DEL INDIVIDUO EN CUESTIÓN HASTA EL CUARTO GRADO DE CONSANGUINIDAD, Y CUALQUIER PERSONA QUE ES UNA PARTE RELACIONADA DE DICHO MIEMBRO DE FAMILIA.

PARA ESTOS EFECTOS, "INTERÉS MATERIAL" SIGNIFICA PROPIEDAD, DIRECTA O INDIRECTA, DE ACCIONES CON DERECHO A VOTO QUE REPRESENTEN POR LOS MENOS EL 10% DEL CAPITAL O DE LOS DERECHOS DE VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN.

PARÁGRAFO II. IGUALMENTE, PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5), EN RELACIÓN CON CUALQUIER PERSONA SE CONSIDERA "AFILIADA" A CUALQUIERA OTRA PERSONA QUE:

(i) DIRECTA O INDIRECTAMENTE LA CONTROLE.

(ii) QUE SEA CONTROLADA POR DICHA PERSONA O QUE SE ENCUENTRAN COMÚNMENTE CONTROLADAS POR OTRA PERSONA. PARA ESTOS EFECTOS, "CONTROL" CONSISTE EN LA FACULTAD DE DIRIGIR O DE HACER DIRIGIR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LA ADMINISTRACIÓN Y LAS POLÍTICAS DE ESA PERSONA, BIEN SEA A TRAVÉS DE LA PROPIEDAD DE LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO, O A TRAVÉS DE UN CONTRATO U OTRA FORMA, EN EL ENTENDIDO QUE LA PROPIEDAD DIRECTA O INDIRECTA DEL 25% O MÁS DEL LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN SE CONSIDERA COMO EVENTO CONSTITUTIVO DE CONTROL SOBRE DICHA PERSONA.

(6) APROBAR O MODIFICAR O MODIFICAR EL PLAN ANUAL DE NEGOCIOS O EL PRESUPUESTO ANUAL DE LA COMPAÑÍA.

(7) REALIZAR ADQUISICIONES O INVERSIONES EN UNA O MAS CORPORACIONES, SOCIEDADES, ASOCIACIONES O CUALQUIER OTRA ORGANIZACIÓN O PERSONA JURÍDICA SIMILAR, POR UNA SUMA O SUMAS QUE, CONJUNTAMENTE, SUPEREN UN MONTO EQUIVALENTE A DOS MILLONES QUINIENTOS MIL DÓLARES (US\$2.500.000.00) DURANTE UN AÑO FISCAL.

L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

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

LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA COMPAÑÍA, SU REPRESENTACIÓN LEGAL Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 10

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

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

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

PARÁGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACIÓN Y SIN REQUERIR AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 4 *



89

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 11

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 JANUARY DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE JANUARY 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

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

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

FUE(RON) NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

SANTIAGO BARBERI GONZALEZ

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 12

C.C.94384742

QUINTO RENGLON

FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA

C.C.14934246

SEXTO RENGLON

ISAAC YANOVICH FARBAIARZ

C.C.8243355

SEPTIMO RENGLON

DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISNER

C.C.16615708

SUPLENTES

PRIMER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

SEGUNDO RENGLON

JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL

C.C.19494493

TERCER RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO

C.C.31170896

CUARTO RENGLON

MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN

C.C.31238104

QUINTO RENGLON

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE

C.C.16741040

SEXTO RENGLON

ALONSO BOTERO PARDO

C.C.16830282

SEPTIMO RENGLON

MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES

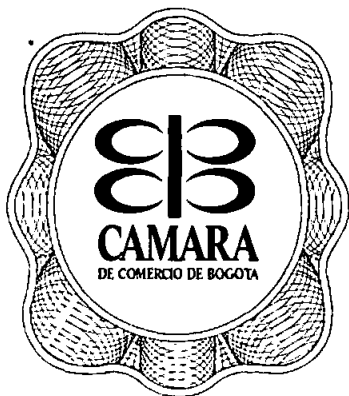
C.C.31854671

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARCH DE 2003

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 5 *



90

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 13

INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AUGUST DE 2004

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 30 DE AUGUST DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES

C.C.6106227

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE JUNE DE 2009

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 11 DE JUNE DE 2009 No. 6757 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL SUPLENTE

KENELMA JUDITH PALENCIA CABANA

C.C.29181230

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULY DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULY DE 1996 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.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

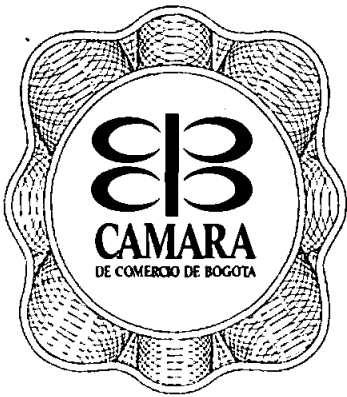
PAGINA: 14

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE JANUARY DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRUARY DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) 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 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 DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE

*** CONTINUA ***



01



82985286



91

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 15

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 RECUPEFACION 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

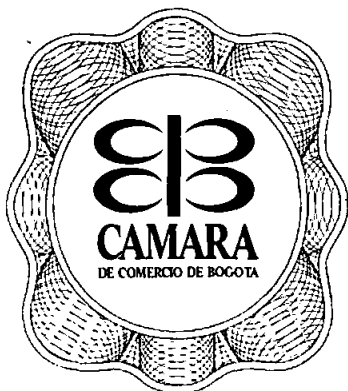
PAGINA: 16

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 7 *



92

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 17

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 DECEMBER DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE JANUARY DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 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:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4265 DEL 16 DE SEPTEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTOBER DE 2005 BAJO EL NRO. 168 DEL LIBRO V EL SEÑOR JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDAD, DOMICILIADO EN CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 17108621 DE BOGOTA, QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE TECNOQUIMICAS S.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 18

A. SOCIEDAD COMERCIAL ORGANIZADA Y EXISTENTE CONFORME A LAS LEYES COLOMBIANAS, CON DOMICILIO Y SEDE PRINCIPAL EN CALI. EN DICHA CONDICION CONFIERE PODER AMPLIO Y SUFICIENTE A LAS SIGUIENTES PERSONAS: CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ ABOGADA TITULADA Y EN EJERCICIO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 51722517 DE BOGOTA, PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 57111 DEL C.S. DE LA J., ANDRES FELIPE ZAPATA OCAMPO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79598546 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 107240 DEL C.S. DE LA J. Y JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79875670 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 124953 DE C.S. DE LA J., TODOS CON DOMICILIO EN LA CIUDAD DE BOGOTA, D.C., PARA QUE EN NOMBRE DE MI REPRESENTADA ACTUEN EN TODOS LOS ASUNTOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y LOS DERIVADOS DE ELLA, CON FACULTAD PARA RECIBIR NOTIFICACIONES, NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES EN ESTOS ASUNTOS.

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICATIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIENOS DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES AL REGISTRO DE MARCAS DE TERCERO, PRESENTACION DE ALEGATOS EN DEFENSA DE OPOSICIONES AL REGISTRO, ACCION DE CANCELACION, ACCION POR INFRACCION DE DERECHOS, REVOCATORIA DIRECTA, ACCION DE NULIDAD, ACCION DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO, ACCION REIVINDICATORIA, ACCIONES DE TUTELA, POPULARES, DE GRUPO, DE CLASE; ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 8 8 *



93

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 19

U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES. RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA OTRA PETICION ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE MAY DE 2008 DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNE DE 2008 BAJO EL NRO. 90 DEL LIBRO V Y MODIFICADO POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 18 DE JULIO DE 2008, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 08 DE AGOSTO DE 2008 BAJO EL NRO. 151 DEL LIBRO V, SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

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

- SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO, SUS MODIFICACIONES Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE A TECNOQUÍMICAS S.A.
- SUSCRIBIR CONTRATOS DE APRENDIZAJE Y PASANTIAS ASI COMO SUS MODIFICACIONES Y ADICIONES.
- SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.
- COMPARECER DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER PARA ATENDER RECLAMACIONES Y

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 20

PROCESOS DE ORDEN LABORAL BIEN SEA DE CARÁCTER ADMINISTRATIVO O JUDICIAL ANTE LAS OFICINAS REGIONALES DE TRABAJO, MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL Y ANTE CUALQUIER OTRA AUTORIDAD O ENTIDAD ANTE LA QUE SE INICIE Y TRAMITE PROCEDIMIENTOS DE CARÁCTER LABORAL O RELACIONADOS CON TEMAS DE LA SEGURIDAD SOCIAL.

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

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

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

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

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

J. SUSCRIBIR TODOS LOS CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS, REPARACIONES Y ADECUACIONES QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LA PLANTA Y SEDE ADMINISTRATIVA DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN CALI, HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES, DARLOS POR TERMINADO POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAR RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS, EXIGIR EL PAGO DE MULTAS E INDEMNIZACIONES DE CUALQUIER TIPO QUE ESTÉN PACTADAS EN LOS RESPECTIVOS CONTRATOS Y EL CUMPLIMIENTO DE ELLOS.

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

L. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE VEHICULOS DE PROPIEDAD DE TERCEROS PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORQUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE

*** CONTINUA ***



* 8 2 9 8 5 2 6 9

PAGINA: 21

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 22

SEGÚN SE INDICA:

I. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS ADMINISTRACIONES DE ADUANAS DE LA DIRECCIÓN DE IMPUESTOS Y ADUANAS - DIAN - ASÍ COMO RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS E INSPECCIONES Y FIRMAS LAS CORRESPONDIENTES ACTAS ATENDER DIRECTAMENTE, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO Y EN GENERAL OBRAR COMO APODERADO ESPECIAL ANTE LAS AUTORIDADES ADUANERAS EN TODAS LAS OPERACIONES RELACIONADAS CON EL COMERCIO EXTERIOR.

II. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS SOCIEDADES PORTUARIAS DE BUENAVENTURA, CARTAGENA Y BARRANQUILLA, ASÍ COMO RESPONDER Y ATENDER LOS TRÁMITES DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADOS.

III- OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES, OTORGAR GARANTÍAS Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS NAVIERAS Y EMPRESAS ADMINISTRADORAS DE CONTENEDORES PARA EL MANEJO Y RETIRO DE ELLOS.

IV. OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES A LAS SOCIEDADES DE INTERMEDIACIÓN ADUANERA - SIA- Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN DE ACUERDA CON LA NORMATIVIDAD LEGAL SOBRE LA MATERIA.

V. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE ANTINARCÓTICOS QUE SE PRESENTAN ANTE LA POLICÍA AEROPORTUARIA BIEN DIRECTAMENTE O AUTORIZANDO A LOS JEFES DE BODEGA DE YUMEC Y JAMUNDÍ PARA ESE TRÁMITE DOCUMENTOS DENTRO DE LOS TRÁMITES DE EXPORTACIONES O REEMBARQUES DE MERCANCÍAS, Y EN GENERAL ATENDER TODAS LAS DILIGENCIAS DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER AÚN TERCERO.

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

E. SUSCRIBIR CONTRATOS, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA QUE TENGA QUE VER CON LA ADQUISICIÓN DE EQUIPO Y MAQUINARIA, REPARACIÓN, ADECUACIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS TÉCNICOS Y DE ASESORÍA.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS DE FABRICACIÓN CON TERCEROS BIEN SEA QUE TECNOQUÍMICAS OBRE COMO FABRICANTE O COMO PROPIETARIO.

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 0 *



95

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 23

3. MARÍA TERESA CAÑON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PEÑA NIETO IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.483.439 DE BOGOTÁ Y ÁNGELA MARÍA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL, EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A TECNOQUÍMICAS S.A. EN:

A. EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CRÉDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LA CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACIÓN, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRÉSTAMOS EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICIÓN DE RÉSIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS, DECLARACIONES O RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPÚBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO.

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

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

I. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE CRÉDITO Y LEASING CON LOS BANCOS, ENTIDADES FINANCIERAS, COMPAÑÍAS DE FINANCIAMIENTO COMERCIAL, DE ACUERDO CON LOS CUPOS FIJADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA, ASÍ COMO LOS PAGARÉS, LOS CONTRATOS DE GARANTÍA PRENDARIA E HIPOTECARIA, LA CONFIRMACIÓN DE FORWARDS Y TODOS LOS DEMÁS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA LA CULMINACIÓN Y FORMALIZACIÓN DE ESTOS TRÁMITES.

ESTAS FACULTADES IGUALMENTE APLICAN PARA TODOS LOS CRÉDITOS QUE OTORQUE EL BANCO DE COMERCIO EXTERIOR DE COLOMBIA - BANCOLDEX.

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES, AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS ÚNICOS DE CONOCIMIENTO DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 24

PERSONA JURÍDICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.

III. SUSCRIBIR LAS LETRAS DE COBRANZA Y LAS CARTAS DE CRÉDITO.

C. SOLICITAR TIDIS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE TRÁMITE.

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

I. SUSCRIBIR DOCUMENTOS DE RECLAMACIÓN Y OTORGAR PODERES PARA QUE COMPAREZCAN A LAS AUDIENCIAS DE RECLAMACIONES, ASÍ COMO LOS DOCUMENTOS DE TRANSACCIÓN. ESTAS FACULTADES SE OTORGAN SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

II. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE NO RECLAMACIÓN A LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS POR OCURRENCIA DE SINIESTROS Y LAS RESPECTIVAS CONSTANCIAS.

III. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS POR EL SISTEMA DE INFORMACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LAVADO DE ACTIVOS (SIPLA).

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

PARÁGRAFO 1. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

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

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

A. OTORGAR PODER Y CONSTITUIR MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACIÓN DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTÍA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, CON AUTORIZACIÓN PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS DEUDAS A FAVOR DE TECNOQUÍMICAS S. A.

B. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO DE INMUEBLES, SU MODIFICACIÓN Y O TERMINACIÓN, INVENTARIOS Y ANEXOS PERTINENTES, BIEN SEA QUE LA SOCIEDAD OBRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA. ESTA FUNCIÓN LA PODRÁ EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

C. SUSCRIBIR LOS FORMATOS DE AUTORIZACIÓN DE CREACIÓN DE CLIENTES Y PROVEEDORES DE LA EMPRESA.

D. EN RELACIÓN CON LOS VEHÍCULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 1 *



96

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 25

TECNOQUÍMICAS, TIENE LA FACULTAD DE SUSCRIBIR LOS FORMULARIOS OFICIALES PARA TODO TIPO DE TRAMITE, ENTRE ELLOS EL TRASPASO, QUE SE REQUIERA REALIZAR, ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y ANTE LAS AUTORIDADES DE TRANSITO Y TRANSPORTE DE CUALQUIER ORDEN, ASÍ COMO FIRMAR TODO TIPO DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LOS VEHÍCULOS.

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

ESTOS PODERES ESTARÁN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS EXPRESAMENTE

POR

DOCUMENTO

PRIVADO.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JULY DE 2008 DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 29 DE JULY DE 2008 BAJO EL NRO. 141 DEL LIBRO V, SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

- GERMAN ALBERTO SUAREZ HINCAPIE, C.C. 16.722.521 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CENTRO PACIFICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI.

- MARIA VICTORIA VARGAS PORRAS, C.C. 39.638.185 DE BOGOTA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.

- ESPERANZA GRANADOS JAIMES, C.C. 63.392.189 DE MALAGA (SANTANDER), SUBGERENTE ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.

- DIEGO FERNANDO MUÑOZ QUINTERO, C.C. 94.282.452 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN.

- CARLOS ORLANDO MUTIS PICON, C.C. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA.

- DANIEL AMEZQUITA LIZARAZO, C.C. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ATLANTICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA.

LOS MENCIONADOS FUNCIONARIOS EJERCERAN, EN SUS RESPECTIVAS REGIONALES, LAS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 26

SIGUIENTES FACULTADES:

1. PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON SUS RESPECTIVOS DISTRITOS DE VENTAS SE NOTIFIQUEN Y PROMUEVAN ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES, DISTRITALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

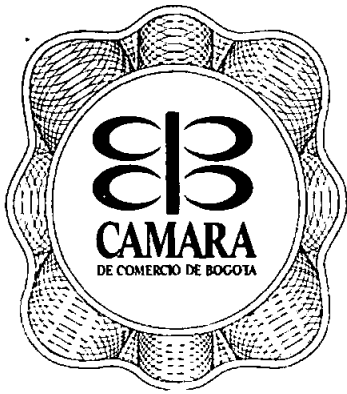
PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

2. PARA QUE OTORGUEN PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION E INTERROGATORIOS DE PARTE, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVOS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO, CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR.

3. PARA QUE OTORQUE PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LOS INTERROGATORIOS DE PARTE, A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS, ENTRE ELLAS LAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES, JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO.

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

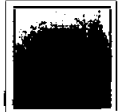
*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 2 *



97

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 27

CERTIFICACIONES LABORALES.

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

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

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1853 DEL 07 DE MAY DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE MAY DE 2009 BAJO EL NRO. 64 DEL LIBRO V SE CONCEDIO PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO.16 741 040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No.58 401 DEL C.S DE LA J. , Y/O A BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO, IDENTIFICADA. CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 1.130.672.089 DE CALI Y PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADA No. 168 064 DEL C. S. DE LA J. PARA QUE, CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS QUE DEBAN TRAMITARSE ANTE: A) EL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, O LAS OFICINAS O AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN, INCLUIDO, PERO SIN LIMITARSE A TODO LO RELACIONADO CON EL TRÁMITE DE OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS, RESPUESTAS DE AUTOS, CAMBIOS DE NOMBRE Y MARCAS DE PRODUCTOS, REFORMULACIONES Y ADICIONES EN LA LÍNEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE IMPORTADOR Y FABRICANTE, CESIONES DE REGISTROS SANITARIOS, CERTIFICACIONES DE FÓRMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES EN LA MODALIDAD DEL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 28

REGISTRO SANITARIO, RENUNCIAS A REGISTROS SANITARIOS, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES, CERTIFICACIONES SOBRE LA LÍNEA COMPLETA DE PRODUCTOS, LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO DE LAS PLANTAS, CERTIFICADOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM), CERTIFICADOS DE CAPACIDAD Y DE NORMAS TÉCNICAS DE FABRICACIÓN, CERTIFICACIONES DE EXCLUSIÓN DE IVA, TRÁMITES DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICIDAD Y RECURSOS ANTE EL COMITÉ DE PUBLICIDAD Y LA COMISIÓN REVISORA, SUSCRIPCIÓN DE ACTAS DE VISITA, ASÍ COMO RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES QUE HAGA LA SUBDIRECCIÓN DE VIGILANCIA Y CONTROL DEL INVIMA, O CUALQUIERA DE SUS DEPENDENCIAS Y DE LAS DEMÁS ENTIDADES; LOS APODERADOS QUEDAN IGUALMENTE FACULTADOS PARA ELEVAR SOLICITUDES, PETICIONES, RECLAMACIONES, FORMULAR ENMIENDAS, PRESENTAR RECURSOS; OPOSICIONES, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN, SOLICITUD DE CONCEPTOS, PRESENTAR DENUNCIAS, ABOGAR POR TODOS LOS IMPUESTOS Y CUOTAS, Y EFECTUAR TODOS LOS PAGOS DETERMINADOS POR LA LEY, RECIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS Y VALORES, LLENAR CUALQUIER OTRO REQUISITO, TOMAR TODAS LAS MEDIDAS QUE CREYEREN CONDUCTANTES AL RESGUARDO DE LOS DERECHOS E INTERESES DE ÉSTA COMPAÑÍA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANSTAR CUALQUIER TRÁMITE QUE SE REQUIERA ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES Y SOLICITUDES, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANSTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. C) FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LOS TRÁMITES NECESARIOS PARA LA APROBACIÓN DE COMPRA DE MEDICAMENTOS Y MATERIAS PRIMAS DE CONTROL ESPECIAL, ELEVAR SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS, SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANSTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. D) EMPRESA TERRITORIAL PARA LA SALUD.-ETESA, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE NO OBJECCIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES PROMOCIONALES CONSISTENTES EN JUEGOS DE SUERTE Y AZAR QUE REALICE LA COMPAÑÍA CON EL FIN DE IMPULSAR SUS VENTAS, RESPONDER REQUERIMIENTOS, HACER ACLARACIONES, PRESENTAR RECURSOS, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANSTAR ANTE ÉSTA

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 3 *



98

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 29

ENTIDAD C LA QUE HAGA SUS VECES, E) INSTITUTO COLÓMBIANO AGROPECUARIO Y MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE - LICENCIAS, AUTORIZACIONES PARA IMPORTAR OBTENCIÓN DE REGISTROS, SOLICITUD DE CONTESTAR REQUERIMIENTOS, SUMINISTRAR INFORMACIÓN REQUERIDA, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES F) MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, SECRETARÍAS DE SALUD E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA PRESENTACIÓN DE CUALQUIER SOLICITUD DE APERTURA DE INVESTIGACIÓN, SOLICITUD CONCEPTO, RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES Y DEMÁS SOLICITUDES Y TRÁMITES QUE DEBAN ADELANTARSE ANTE ÉSTAS ENTIDADES O LAS QUE HAGAN SUS VECES. G) CUALQUIER ENTIDAD DEL ORDEN NACIONAL, LOCAL O MUNICIPAL, QUE HAGA REQUERIMIENTOS O SOLICITE ACLARACIONES A LA COMPAÑÍA EN EL CURSO DE CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ADMINISTRATIVO, PARA LO CUAL LOS APODERADOS QUEDAN DEBIDAMENTE FACULTADOS PARA CONTESTAR Y ACLARAR Y SOLICITAR TODO CUANTO SEA DEBIDO PARA EFECTOS DE TODO LO ANTERIOR, FACULTO A LOS APODERADOS AQUÍ NOMBRADOS, PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES, PETICIONES, RECLAMOS CON ATRIBUCIONES PARA DESISTIR Y CONCILIAR, OTORGAR PODERES, SUSTITUIRLOS. ASÍ MISMO, LOS APODERADOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS, PUDIENDO ATENDER ASÍ MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENEREN DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACIÓN DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRÁMITES. LA ACEPTACION DE LA GESTION POR PARTE DE ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE Y BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL DOCUMENTO EN QUE SOLICITEN CADA TRAMITE ANTE LA ENTIDAD RESPECTIVA. ESTE MANDATO SE OTORGA POR TÉRMINO INDEFINIDO.

CERTIFICA:

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

NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL SUSCRITO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 30

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL PAGADO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 21 DE MARZO 2001

INSCRIPCION: 27 DE MARZO DE 2001 NRO.1979 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005

INSCRIPCION: 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 NRO. 13.158 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 4 *



99

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 31

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: INDUGRAFICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INDUGRAFICAS S.A. CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRAFICAS, LA DISTRIBUCION DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS E INDUGRAFICAS S.A. EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

DE IGUAL MANERA SE CONCRETA EL CONTROL ADMINISTRATIVO SOBRE LA FILIAL A TRAVES DE LA GERENCIA Y LA JUNTA DIRECTIVA CUYOS MIEMBROS PRINCIPALES HACEN PARTE IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005

INSCRIPCION: 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 NRO. 13.159 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: TECNOFAR TQ S.A.

DOMICILIO: VILLA, RICA DEPARTAMENTO DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOFAR TQ S.A. CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS, QUIMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PRODUCTOS VETERINARIOS Y AGRICOLAS, ALIMENTOS, COSMETICOS Y DE TOCADOR, PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR Y LA FABRICACION Y DISTRIBUCION DE ENVASES PLASTICOS PARA TODO TIPO DE USO.

UNIDAD DE PROPOSITO Y ADMINISTRACION. ENTRE TECNOQUIMICAS Y TECNOFAR, EXISTE UNIDAD DE PROPOSITO Y DIRECCION YA QUE LOS PLANES Y OBJETIVOS DE ESTA ULTIMA ESTAN DETERMINADAS POR LA PRIMERA.

DE IGUAL MANERA SE CONCRETA EL CONTROL ADMINISTRATIVO SOBRE LA FILIAL A TRAVES DE LA GERENCIA Y LA JUNTA DIRECTIVA CUYOS MIEMBROS PRINCIPALES HACEN PARTE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 32

IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 2008

INSCRIPCION: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2008 No. 10710 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

FILIAL

DENOMINACION: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONAL: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA FABRICACION, IMPORTACION Y EXPORTACION DE PRODUCTOS ADHESIVOS, ABRASIVOS Y AISLANTES Y DE CONSUMO POPULAR.

SUBORDINACION. TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.99% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL-

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE OCTUBRE DE 2008

INSCRIPCION: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11849 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

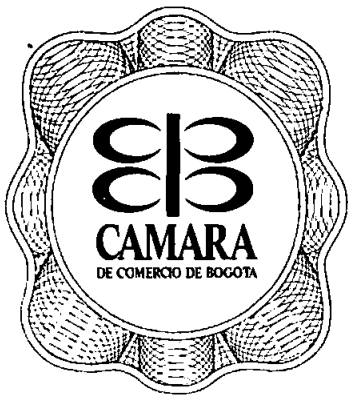
DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 5 *



100

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 33

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

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACIÓN: UROTEC S.A.

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA PROMOCIÓN Y REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DE INVESTIGACIONES MÉDICAS FARMACÉUTICAS EN EL ÁREA DE LA UROLOGÍA Y OTRAS ESPECIALIDADES, BIEN SEA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE OTRAS INSTITUCIONES CIENTÍFICAS RECONOCIDAS. LA PROMOCIÓN DE LA EDUCACIÓN MÉDICA Y DE LA PREVENCIÓN, ASÍ COMO LA FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS AFINES.

SUBORDINACIÓN. TECNOQUÍMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN UROTEC S.A. EN PORCENTAJE SUPERIOR AL NOVENTA POR CIENTO (90%) DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACIÓN DE SUBORDINACIÓN EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE OCTUBRE DE 2008

INSCRIPCIÓN: 17 DE OCTUBRE DE 2008 No.11851 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS S.A.

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI, DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUÍMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACIÓN, EL ENVASADO, LA IMPORTACIÓN, LA EXPORTACIÓN, LA VENTA Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A.

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

ACTIVIDAD: VENTA AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS; DE SUSTANCIAS ADHESIVAS, COSMÉTICAS Y DE HIGIENE Y DE PRODUCTOS QUÍMICOS ORGÁNICOS E INORGÁNICOS.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 34

SUBORDINACIÓN. TECNOQUÍMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN
TECNOQUÍMICAS DEL ECUADOR S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.55% DEL CAPITAL
SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACIÓN DE
SUBORDINACIÓN EN QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 12 DE MARZO DE 2009

INSCRIPCION: 18 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NRO. 3193 DEL LIBRO IX
CONSTA LA SITUACION DE CONTROL

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: INVERSIONES TQ S.A.

NIT. 900.220.408-1

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INVERSIONES TQ S.A. CORRESPONDEN A LA INVERSION
EN SOCIEDADES MERCANTILES DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE, BIEN SEA
NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TENGAN COMO OBJETO SOCIAL LA FABRICACION,
ENVASADO, DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y
QUIMICOS; MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE
TOCADOR; PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS; ALIMENTOS NATURALES O PROCESADOS;
PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR Y SERVICIOS EN GENERAL.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

NIT. 890.300.466-5

DOMICILIO: CALI

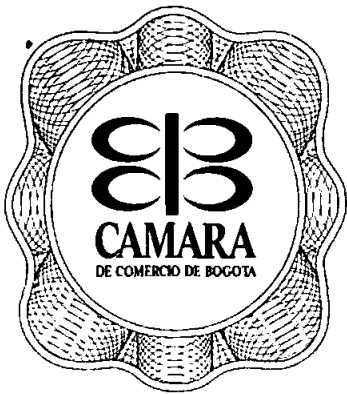
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL
ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS
BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O
EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE
CUALQUIER NATURALEZA.

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

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***



01



* 8 2 9 8 5 2 9 6 *



101

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 35

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754342-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK CARDIO
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2009

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 APRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE APRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.761356-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: ALMACEN VENTA A EMPLEADOS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 6 65 DE CALI
FECHA MATRICULA : 30 DE MARCH DE 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE APRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/06/16

HORA: 15:11:35

OPERACION: 02F030616197

PAGINA: 36

EL NRO.754340-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

EL NRO.754341-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK VISION

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

EL NRO.754339-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK FEMME

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE MARCH DE 2009 .

CERTIFICA:

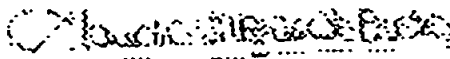
QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

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

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

DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE JUNE

DEL AÑO 2009 HORA: 03:10:33

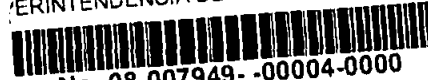


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 43,463
 FECHA : JUNIO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949- -00004-0000

ha: 2009-06-17 17:02:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
 .11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 103

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111083626	11/06/2009	368,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

INTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 43,464
FECHA : JUNIO 12 DE 2009

ERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949- -00004-0000

ha: 2009-06-17 17:02:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
400 OPOSIOBSERVTER Folios: 103

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111083626	11/06/2009	368,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
	TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____