

No. 08-133459-00004-0000

Fecha: 2009-08-31 16:57:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 98

ción

**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: 08 133.459

Solicitante: NOVARTIS AG.

Apoderado: CARLOS R. OLARTE.

Título de la nueva creación o denominación del signo:

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE VALSARTAN, AMLODIPINA,
E HIDROCLOROTIAZIDA, Y MÉTODOS PARA ELABORARLAS.**

Gaceta 604 de 29 de Mayo de 2009, N° de publicación 152.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR

Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad
comercial organizada y existente a las leyes
Colombianas, con domicilio y sede principal
en la Ciudad de Cali Valle.

Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle

Teléfono: 882 5555

Fax: 883 8859

E-mail:

Domicilio: Cali - Valle

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 890.300.466-5

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: José Luis Reyes Villamizar

Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205

Teléfono: (1) 621.26.31

E-mail: info@reyes-abogados.com

Fax: (1) 621.25.42

Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 79'152.473 de Usaquén
TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal:

Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16, 18 y 20 literal d) (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

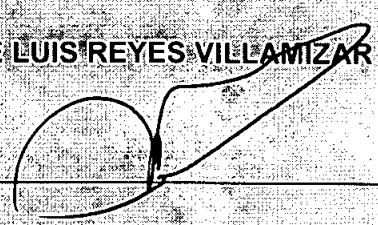
5 Comprobante de pago No 09-64,061 (Oposición) Fecha Agosto 31 de 2009
(Prorroga) Fecha _____

6 Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente 08 133.459

TÍTULO SOLICITADO: FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE VALSARTAN, AMLODIPINA, E HIDROCLOROTIAZIDA, Y MÉTODOS PARA ELABORARLAS.

PUBLICACIÓN: Gaceta 604 de 29 de Mayo de 2009, N° de publicación 152.

PRIORIDAD: US 60/805.883 de 27/06/2006.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE.

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 **08 133.459**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20 literal d) 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 **08 133.459** que se refiere a una forma de dosificación sólida la cual comprende valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida (HCTZ), composiciones que eventualmente pueden ser comprimidos convencionales, bicapa y/o recubiertos para la administración concomitante de dichos fármacos; 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, la solicitud colombiana en trámite incurre en una improcedencia directa de patentabilidad al reivindicar, específicamente en sus reivindicaciones 27 y 28, un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arterosclerosis, nefropatía diabética, miopía cardiaca diabética, entre otros trastornos cardiovasculares, ya que la Decisión 486 de 2000 en el artículo 20 literal d) del capítulo I del título II a cerca de las patentes de invención menciona literalmente *"No serán patentables (...) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."*

En un segundo aspecto se puede demostrar que las formulaciones que describe la solicitud colombiana en trámite, así como los procedimientos a través de los cuales se obtienen dichas formulaciones, corresponden a tecnología descrita en el estado de la técnica y que cualquier persona medianamente versada en la materia puede reconocer. Comencemos por mencionar que los comprimidos corresponden

a formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición de los respectivos excipientes. Son además la forma farmacéutica mas utilizada para la administración de fármacos¹. Dichos comprimidos también pueden clasificarse en comprimidos obtenidos por compresión directa o comprimidos obtenidos por la compresión de un granulado. Como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, la obtención de comprimidos por compresión de un granulado es de uso convencional en la industria farmacéutica². Siendo aun más específicos, los procedimientos que se describen en las reivindicaciones 14 a 25 corresponden a lo que convencionalmente se reconoce en el estado de la técnica como un proceso de granulación seca. Dicho proceso, al igual que lo reivindicado por la solicitud colombiana en tramite, comprende las etapas de mezcla de polvos, una primera aglomeración (o precompresión), una posterior fractura (o molienda) de dicho material aglomerado, tamización del material fracturado, mezcla del material tamizado con lubricante (u otros excipientes) y finalmente la compresión propiamente dicha³.

Si bien es cierto que los procesos descritos en las reivindicaciones están enfocados a la obtención de comprimidos bicapa, también puede demostrarse que este tipo de comprimidos se encuentran lo suficientemente descritos en el estado de la técnica, así como la técnica a través de la cual se obtienen. Los comprimidos con las características descritas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión corresponden a las características de dos tipos de comprimidos especiales, específicamente a comprimidos multicapas y comprimidos recubiertos⁴. Los comprimidos multicapas, como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, comprende diferentes granulados, dispuestos unos sobre otros en varias capas paralelas obtenidas por precompresión; en donde el conjunto precomprimido es sometido a una compresión final para dar lugar a un comprimido estratificado. En el caso de los comprimidos recubiertos, dichos recubrimientos, como cualquier persona medianamente versada en la materia también debe reconocer, se pueden obtener a través de recubrimiento con azúcar o grajeado, con películas poliméricas o por

¹ Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Pagina 87.

² Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 107 a 125.

³ Vila Jato JL: Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 117 a 118.

⁴ Vila jato JL. Tecnología Farmacéutica Volumen II. Paginas 142 a 155.

compresión. Esto, específicamente haciendo referencia a las reivindicaciones 15, 21 y 26, en donde se describe un paso adicional donde finalmente se recubre el comprimido obtenido.

En otras palabras, y teniendo en cuenta lo anterior, podemos observar con toda claridad que las características tanto de los comprimidos como de sus respectivos procedimientos de obtención corresponden a comprimidos multicapas opcionalmente recubiertos y a procesos de granulación por vía seca, correspondientemente; y por lo tanto dichas formulaciones y sus respectivos procesos de obtención, al aplicar técnicas y características ampliamente descritas en el estado de la técnica y reconocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia, carecen irrefutablemente de nivel inventivo.

En el mismo sentido de la argumentación contra el nivel inventivo de la solicitud en trámite, pero esta vez refiriéndonos a la combinación farmacológica que reivindica dicha solicitud, se puede también demostrar que existe evidencia que puede guiar a cualquier persona medianamente versada la materia a asociar Valsartan, Amlodipino y HCTZ de manera tal que se pueda administrar cantidades terapéuticamente efectivas en la misma toma, veamos:

En primer lugar es importante resaltar, que como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, en farmacología, el término efecto sinérgico se emplea para una forma de interacción medicamentosa que da como resultado efectos combinados o aditivos con la administración de dos o más fármacos, que resultan ser mayores que aquellos que podrían haberse alcanzado si alguno de los medicamentos se hubiera administrado solo⁵. Así mismo se debe tener en cuenta para cualquier asociación farmacológica que se pretenda hacer, el espectro terapéutico, la tolerabilidad, las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas y los mecanismos de acción. En cuanto a este último aspecto también se reconoce que cuando se utiliza cualquier fármaco antihipertensivo en monoterapia como tratamiento de primera línea de la HTA ligera o moderada, no puede esperarse una tasa de respuesta superior al 60 por ciento. Sin embargo, este nivel de eficacia se acerca al 80 por ciento si se combinan dos clases de

⁵ Linda Lane Lilley; Robert S. Aucker, Richard E Lake y Roberto Gómez del Campo (1999). Farmacología en Enfermería, 2da edición (en español), España: Elsevier, pp. 13. ISBN 8481744484.

antihipertensivos con mecanismos de acción complementarios⁶. Hecha esta observación, y teniendo en cuenta que tanto Valsartan, Amlodipino y HCTZ han sido utilizados con anterioridad como fármacos antihipertensivos^{7,8,9}, y que inclusive algunos de ellos ya se han asociado con anterioridad¹⁰; y teniendo además mecanismos de acción distintos para ejercer dicho efecto antihipertensor (complementarios), no es de ninguna manera sorprendente que su asociación farmacológica (sinérgica) sea útil en el tratamiento de este mismo trastorno fisiológico.

En relación con el mismo argumento anterior, y exponiendo la anterioridad de dicha asociación en forma de medicamento, la publicación internacional WO 2005/070462 publicada el 04 de Agosto de 2005 y titulada "COMPOSITIONS COMPRISING (S)-AMLODIPINE AND AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER AND METHODS OF THEIR USE" revela:

Examples of dosage forms include, but are not limited to: tablets; caplets; capsules, such as hard gelatin or soft elastic gelatin capsules; cachets; troches; lozenges; dispersions; suppositories; ointments; cataplasms (poultices); pastes; powders; dressings; creams; plasters; solutions; patches; aerosols (*e.g.*, nasal sprays or inhalers); gels; liquid dosage forms suitable for oral or mucosal administration to a patient, including suspensions (*e.g.*, aqueous or non-aqueous liquid suspensions, oil-in-water emulsions, or a water-in-oil liquid emulsions),

(...)

The composition, shape, and type of dosage forms of the invention will typically vary depending on their use. For example, a dosage form used in the acute treatment of a disease may contain larger amounts of one or more of the active ingredients it comprises than a dosage form used in the chronic treatment of the same disease. Similarly, a

(...)

⁶ Pharmacologic importance of the combination atenolol/nifedipine in hypertensive patients. Carré A. Drugs. 1998;56 Suppl 2:23-30.

⁷ D. G. Beevers, M. Hamilton, and J. E. Harpur. The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics. Postgrad Med J. 1971 October; 47(552): 639-643.

⁸ Markham A, Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. Drugs. 1997 Aug;54(2):299-311.

⁹ Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998 Apr;21(4):597-603.

¹⁰ Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. J Hum Hypertens. 1998 Dec;12(12):861-6.

caplets, troches and the like) may be made. These include, for example, hard gelatin capsules, caplets, sugar-coated tablets, enteric-coated tablets to delay action, multiple compressed tablets, prolonged-action tablets, tablets for solution, effervescent tablets, buccal and sublingual tablets, troches and the like.

(...)

3. A method of treating or managing a cardiovascular disease or disorder comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of:

enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;

an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosin, valsartan or olmesartan; and

a diuretic agent.

(...)

16. The method of claim 3 or 4, wherein the diuretic agent is acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide glycerin, isosorbide, mannitol, urea, furosemide, bumetanide, azosemide, piretanide, ethacrynic acid, muzolimine, torsemide, tripamide, bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, dihydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylchlorthiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone; amiloride, triameterene, spironolactone, conivaptan, mozavaptan, or eplerenone.

(...)

18. A pharmaceutical composition comprising:

enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;

an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosin, valsartan or olmesartan; and

a diuretic agent.

Como se puede apreciar claramente en esta anterioridad, la combinación de los mismos principios activos para el tratamiento de la hipertensión arterial y otros diversos trastornos cardiovasculares asociados ya se describía con anterioridad en el estado de la técnica. Cabe resaltar además que se hace mención explícita

de la combinación de principios activos en una misma forma farmacéutica, que puede ser una forma sólida de administración oral, más exactamente una tableta multicapa. Específicamente esto hace referencia a lo contenido en las reivindicaciones 1, 3, 4, 27 y 28.

La publicación internacional WO 2003/097045 publicada el 27 de noviembre de 2003 y titulada "COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS" revela:

The pharmaceutical preparations of the present invention are for enteral, such as oral, and also rectal or parenteral, administration to homeotherms, with the preparations comprising the pharmacological active compound either alone or together with customary pharmaceutical auxiliary substances. For example, the pharmaceutical preparations consist of from about 0.1 % to 90 %, preferably of from about 1 % to about 80 %, of the active compounds. Pharmaceutical preparations for enteral or parenteral administration are, for example, in unit dose forms, such as coated tablets, tablets, capsules or suppositories and also ampoules. These are prepared in a manner, which is known per se, for example using conventional mixing, granulation, coating, solubilizing or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, if desired granulating a mixture which has been obtained, and, if required or necessary, processing the mixture or granulate into tablets or coated tablet cores after having added suitable auxiliary substances.

(...)

rate of progression of cardiac, renal and cerebral end-organ damage. By providing enhanced efficacy, safety and tolerability, the combination of drugs indicated in this invention also has the potential to promote patient compliance, a major consideration in the pharmacological treatment of hypertension.

(...)

1. A pharmaceutical composition comprising

- (i) an angiotensin receptor blocker (ARB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (ii) a calcium channel blocker (CCB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- and
- (iii) a diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(...)

3. A pharmaceutical composition according to claim 2, wherein (i) the angiotensin receptor blocker (ARB) is valsartan; (ii) the calcium channel blocker (CCB) is amlodipine; and (iii) the diuretic is hydrochlorothiazide.
4. A pharmaceutical composition according to claim 3, wherein valsartan is contained in an amount from about 20 to about 640 mg, amlodipine is contained in an amount from about 1 mg to about 60 mg, and hydrochlorothiazide is contained in an amount from about 5 mg to about 200 mg.

Como se puede apreciar nuevamente en esta anterioridad, se revela en el mismo estado de la técnica combinaciones farmacológicas entre Valsartan, Amlodipino e HCTZ, en formulaciones farmacéuticas tipo tableta, para su administración concomitante y así mismo, en cantidades terapéuticamente efectivas que coinciden con los rangos de las correspondientes cantidades de cada principio activo en lo reivindicado por la solicitud colombiana en trámite. Además se evidencia que la obtención de dichas formulaciones tipo tableta se puede realizar a través de procedimientos convencionales de mezcla, granulación y compresión. Específicamente esto hace referencia a todo lo contenido en las reivindicaciones 1 a 28.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece irrefutablemente 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 tratamiento (reivindicaciones 27 y 28)**; en segundo lugar, porque carece de nivel inventivo (**Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica afectando las reivindicaciones 14 a 25 y 26**) al utilizar técnicas y procedimientos ampliamente descritos en el estado de la técnica y reconocidos por cualquier persona medianamente versada en la materia en la obtención de formulaciones de la misma manera reconocidas y descritas; y finalmente porque carece de novedad (**anterioridades WO 2005/070462 y WO 2003/097045 afectando lo contenido en las reivindicaciones 1, 3, 4, 27 y 28 y 1 a 28 respectivamente**), puesto que el mismo tipo de formulaciones, conteniendo el mismo tipo de principios en combinación farmacológica y en los mismos rangos de cantidades, ya se habían descrito anteriormente, y se había puesto en evidencia su utilidad en el tratamiento de trastornos relacionados a la hipertensión arterial.

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, 18 y 20 literal d) de (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

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

- ✚ La publicación internacional WO 2005/070462 publicada el 04 de Agosto de 2005 y titulada "COMPOSITIONS COMPRISING (S)-AMLODIPINE AND AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER AND METHODS OF THEIR USE" páginas 16 a 18 y capítulo reivindicatorio.
- ✚ La publicación internacional WO 2003/097045 publicada el 27 de noviembre de 2003 y titulada "COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS" páginas 4 a 7 y capítulo reivindicatorio.
- ✚ Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 87, 107 a 125, 117 a 118 y 142 a 155.
- ✚ Abstracts de todos los artículos de carácter científico mencionados en el acápite de Fundamentos de la Oposición.

VI. ANEXOS

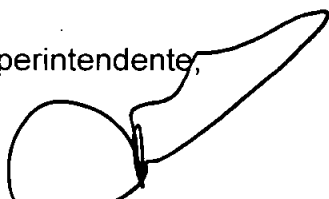
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

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

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la 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.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 August 2005 (04.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/070462 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 45/06**,
31/4422, 31/4184, 31/4178, 31/41, A61P 9/00

R. [US/US]; 15 Otsego Drive, Hudson, MA 01749 (US).
BUSH, Larry, R. [US/US]; 10 Andy Road, Worcester, MA
01602 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/000974

(74) Agent: **INSOGNA, Anthony, M.**; Jones Day, 222 East
41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).

(22) International Filing Date: 12 January 2005 (12.01.2005)

(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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/535,488 12 January 2004 (12.01.2004) US
60/559,014 5 April 2004 (05.04.2004) US
60/628,926 19 November 2004 (19.11.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SEPRACOR, INC.** [US/US]; 84 Waterford Drive, Marlborough,
MA 01752 (US).

(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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

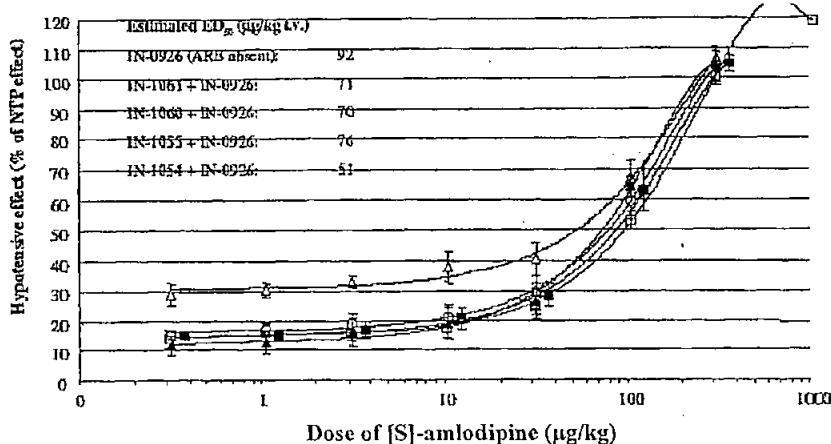
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GROGAN, Donna,**

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING (S)-AMLODIPINE AND AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER AND METHODS OF THEIR USE

Co-administration of (S)-Amlodipine Malate and ARBs



△ [S]-amlodipine & telmisartan (IN-); ■ [S]-amlodipine & irbesartan (IN-)
○ [S]-amlodipine & olmesartan (IN-); ▲ [S]-amlodipine & eprosartan (IN-)
□ [S]-amlodipine alone

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising enantiomerically pure (S)amlodipine, an ARB and optional other active agents, and methods of treating, preventing and managing cardiovascular diseases and disorders, and symptoms thereof, using the composition, are disclosed.

WO 2005/070462 A2

Physical incompatibility refers to incompatibility among the various components of the dosage form and any excipient(s) thereof. For example, the combination of the excipient(s) and the active ingredient(s) may form an excessively hygroscopic mixture or an excessively segregated mixture to the degree that the desired shape of the dosage form (e.g., tablet or troche), its stability or the like cannot be sufficiently maintained to be able to administer the dosage form in compliance with a prescribed dosage regimen as desired.

It is noted that all excipients used in the pharmaceutical compositions or dosage forms made in accordance with the present invention preferably meet or exceed the standards for pharmaceutical ingredients and combinations thereof in the USP/NF. The purpose of the USP/NF is to provide authoritative standards and specifications for materials and substances and their preparations that are used in the practice of the healing arts. The USP/NF establish titles, definitions, descriptions, and standards for identity, quality, strength, purity, packaging and labeling, and also, where practicable provide bioavailability, stability, procedures for proper handling and storage and methods for their examination and formulas for their manufacture or preparation.

The stability of a pharmaceutical product may be defined as the capability of a particular formulation, in a specific container, to remain within its physical, chemical, microbiological, therapeutic and toxicological specification, although there are exceptions, and to maintain at least about 90% of labeled potency level. Thus, for example, expiration dating is defined as the time in which the pharmaceutical product will remain stable when stored under recommended conditions.

Many factors affect the stability of a pharmaceutical product, including the stability of the therapeutic ingredient(s), the potential interaction between therapeutic and inactive ingredients and the like. Physical factors such as heat, light and moisture may initiate or accelerate chemical reactions.

This invention comprises single unit dosage forms suitable for oral, mucosal (e.g., nasal, sublingual, vaginal, buccal, or rectal), parenteral (e.g., subcutaneous, intravenous, bolus injection, intramuscular, or intraarterial), or transdermal administration to a patient. Examples of dosage forms include, but are not limited to: tablets; caplets; capsules, such as hard gelatin or soft elastic gelatin capsules; cachets; troches; lozenges; dispersions; suppositories; ointments; cataplasms (poultices); pastes; powders; dressings; creams; plasters; solutions; patches; aerosols (e.g., nasal sprays or inhalers); gels; liquid dosage forms suitable for oral or mucosal administration to a patient, including suspensions (e.g., aqueous or non-aqueous liquid suspensions, oil-in-water emulsions, or a water-in-oil liquid emulsions),

solutions, and elixirs; liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient; and sterile solids (e.g., crystalline or amorphous solids) that can be reconstituted to provide liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient.

The formulation should suit the mode of administration. For example, oral administration requires enteric coatings to protect the compounds of this invention from degradation within the gastrointestinal tract. In another example, the compounds of this invention may be administered in a liposomal formulation to shield the compounds from degradative enzymes, facilitate transport in circulatory system, and effect delivery across cell membranes to intracellular sites.

The composition, shape, and type of dosage forms of the invention will typically vary depending on their use. For example, a dosage form used in the acute treatment of a disease may contain larger amounts of one or more of the active ingredients it comprises than a dosage form used in the chronic treatment of the same disease. Similarly, a parenteral dosage form may contain smaller amounts of one or more of the active ingredients it comprises than an oral dosage form used to treat the same disease. These and other ways in which specific dosage forms encompassed by this invention will vary from one another will be readily apparent to those skilled in the art. See, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5.2.1 Oral Dosage Forms

Pharmaceutical compositions of the invention that are suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as, but are not limited to, tablets, chewable tablets, caplets, capsules, and liquids (e.g., flavored syrups). Such dosage forms contain predetermined amounts of active ingredients, and may be prepared by methods of pharmacy well known to those skilled in the art. See generally, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Typical oral dosage forms of the invention are prepared by combining the active ingredients in an intimate admixture with at least one excipient according to conventional pharmaceutical compounding techniques. Excipients can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms, in which case solid excipients are employed. If desired, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such dosage forms can be prepared by any of the methods of pharmacy. In general, pharmaceutical compositions

and dosage forms are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredients with liquid carriers, finely divided solid carriers, or both, and then shaping the product into the desired presentation if necessary.

Disintegrants or lubricants can be used in pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention. Production of pharmaceutical compositions or dosage forms in accordance with the present invention may require, in addition to the therapeutic drug ingredients, excipients or additives including, but not limited to, diluents, binders, lubricants, disintegrants, colorants, flavors, sweetening agents and the like or mixtures thereof. By the incorporation of these and other additives, a variety of dosage forms (e.g., tablets, capsules, caplets, troches and the like) may be made. These include, for example, hard gelatin capsules, caplets, sugar-coated tablets, enteric-coated tablets to delay action, multiple compressed tablets, prolonged-action tablets, tablets for solution, effervescent tablets, buccal and sublingual tablets, troches and the like.

Hence, unit dose forms or dosage formulation of a pharmaceutical composition of the present invention, such as a troche, a tablet or a capsule, may be formed by combining a desired amount of each of the active ingredients with one or more pharmaceutically compatible or acceptable excipients, as described below, in pharmaceutically compatible amounts to yield a unit dose dosage formulation the desired amount of each active ingredient. The dose form or dosage formulation may be formed by methods well known in the art.

Tablets are often a preferred dosage form because of the advantages afforded both to the patient (e.g., accuracy of dosage, compactness, portability, blandness of taste as well as ease of administration) and to the manufacturer (e.g., simplicity and economy of preparation, stability as well as convenience in packaging, shipping and dispensing). Tablets are solid pharmaceutical dosage forms containing therapeutic drug substances with or without suitable additives.

Tablets are typically made by molding, by compression or by generally accepted tablet forming methods. Accordingly, compressed tablets are usually prepared by large-scale production methods while molded tablets often involve small-scale operations. For example, there are three general methods of tablet preparation: (1) the wet-granulation method; (2) the dry-granulation method; and (3) direct compression. These methods are well known to those skilled in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th Eds., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1980 and 1990). *See also U.S. Pharmacopeia XXI*, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. (1985).

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A method of treating or managing a cardiovascular disease or disorder comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of:
- enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof; and
- 10 an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof;
- wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan.
- 15 2. A method of preventing a cardiovascular disease or disorder comprising administering to a patient in need of such prevention a prophylactically effective amount of:
- enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof; and
- an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or
- 20 solvate thereof;
- wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan.
3. A method of treating or managing a cardiovascular disease or disorder
- 25 comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of:
- enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;
- an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or
- 30 solvate thereof, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan; and
- a diuretic agent.

18

4. A method of preventing a cardiovascular disease or disorder comprising administering to a patient in need of such prevention a prophylactically effective amount of: enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;
- 5 an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan; and a diuretic agent.
- 10 5. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the angiotensin receptor blocker is valsartan.
6. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the angiotensin receptor blocker is eprosartan.
- 15 7. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the angiotensin receptor blocker is irbesartan.
8. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the angiotensin receptor blocker is telmisartan.
- 20 9. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, prazosartan, or olmesartan.
- 25 10. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the patient is a human.
11. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the disease or disorder is acute or chronic renal failure, angina pectoris, arterial spasm, cardiac arrhythmias, cardiac hypertrophy, cerebral ischemia, congestive heart failure, coronary myocardial infarction, hypertension, ischemia reperfusion injury, ischemic myocardial necrosis, stroke, Raynaud's phenomenon, diabetic nephropathy, or renal impairment.
- 30 12. The method of claim 11, wherein the disease or disorder is hypertension.

13. The method of claim 11, wherein the disease or disorder is angina.

14. The method of claim 1, 2, 3, or 4, wherein the (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof, is administered in an amount of
5 from about 0.01 mg to about 100 mg per day.

15. The method of claim 12 wherein the (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof, is administered in an amount of from about 1 mg to about 10 mg per day.

10

16. The method of claim 3 or 4, wherein the diuretic agent is acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide glycerin, isosorbide, mannitol, urea, furosemide, bumetanide, azosemide, piretanide, ethacrynic acid, muzolimine, torsemide, tripamide, bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, dihydrochlorothiazide,
15 hydroflumethiazide, methylchlorthiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone; amiloride, triameterene, spironolactone, conivaptan, mozavaptan, or eplerenone.

17. A pharmaceutical composition comprising:
20 enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof; and
an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof;
wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan,
25 prazosartan, valsartan or olmesartan.

18. A pharmaceutical composition comprising:
enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;
30 an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan; and
a diuretic agent.

19. The pharmaceutical composition of claim 18, wherein the diuretic agent is acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide glycerin, isosorbide, mannitol, urea, furosemide, bumetanide, azosemide, piretanide, ethacrynic acid, muzolimine, torsemide, tripamide, bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, dihydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylchlorthiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone; amiloride, triameterene, spironolactone, conivaptan, mozavaptan, or eplerenone.
20. The pharmaceutical composition of claim 17 or 18, wherein the angiotensin receptor blocker is valsartan.
21. The pharmaceutical composition of claim 17 or 18, wherein the angiotensin receptor blocker is eprosartan.
22. The pharmaceutical composition of claim 17 or 18, wherein the angiotensin receptor blocker is irbesartan.
23. The pharmaceutical composition of claim 17 or 18, wherein the angiotensin receptor blocker is telmisartan.
24. The pharmaceutical composition of claim 17 or 18, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, prazosartan, or olmesartan.
25. The pharmaceutical composition of claim 17 or 18, which further comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients.
26. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein said excipient is a surfactant.
27. A single unit dosage form comprising:
enantiomERICALLY pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof; and

an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan.

- 5 28. A single unit dosage form comprising:
enantiomerically pure (S)-amlodipine, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;
an angiotensin receptor blocker, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof;
10 wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, eprosartan, telmisartan, losartan, irbesartan, prazosartan, valsartan or olmesartan; and a diuretic agent.

29. The dosage form of claim 28, wherein the diuretic agent is acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide glycerin, isosorbide, mannitol, urea, furosemide,
15 bumetanide, azosemide, piretanide, ethacrynic acid, muzolimine, torsemide, tripamide, bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, dihydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylchlorthiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone; amiloride, triameterene, spironolactone, conivaptan, mozavaptan, or eplerenone.

20

30. The dosage form of claim 27 or 28, wherein the angiotensin receptor blocker is valsartan.

31. The dosage form of claim 27 or 28, wherein the angiotensin receptor blocker
25 is eprosartan.

32. The dosage form of claim 27 or 28, wherein the angiotensin receptor blocker is irbesartan.

33. The dosage form of claim 27 or 28, wherein the angiotensin receptor blocker
30 is telmisartan.

34. The dosage form of claim 27 or 28, wherein the angiotensin receptor blocker is candesartan, prazosartan, or olmesartan.

22

35. The dosage form of claim 27 or 28, wherein the dosage form is suitable for oral or parenteral administration.

5 36. A method treating, preventing, or managing a cardiovascular disease or disorder comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition of claim 17 or 18.

10 37. A method of treating, preventing or managing a cardiovascular disease or disorder comprising administering to a patient in need of such treatment a single unit dosage form of claim 27 or 28.

 38. The method of claim 36 or 37, wherein the cardiovascular disease or disorder is hypertension.

15

 39. The method of claim 36 or 37, wherein the cardiovascular disease or disorder is angina.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/097045 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/4184**, 31/19, C07D 401/12, A61K 31/44, 31/196
- (74) Agent: **GRUBB, Philip**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/05180
- (22) International Filing Date: 16 May 2003 (16.05.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/381,547 17 May 2002 (17.05.2002) US
- (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, 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, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (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 all designated States except AT, US*): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **SHETTY, Suraj**, Shivappa [US/US]; 12 Spring Street, Far Hills, NJ 07931 (US). **WEBB, Randy, Lee** [US/US]; 17 Honeyman Drive, Flemington, NJ 08822 (US).
- Published:**
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 03/097045 A1

(54) Title: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a combination of organic compounds, a pharmaceutical composition and a kit of parts comprising said combination of organic compounds and to a method of treatment or prevention of certain conditions or diseases.

comprising an ARB, an pharmaceutical composition comprising a CCB, and a pharmaceutical composition comprising a diuretic; or a pharmaceutical composition comprising an ARB and a diuretic, and a pharmaceutical composition comprising a CCB; or a pharmaceutical composition comprising a CCB and a diuretic, and a pharmaceutical composition comprising an ARB. Although the kit form is particularly advantageous when the separate components must be administered in different dosage forms (e.g. parenteral valsartan formulation and oral amlodipine or hydrochlorothiazide formulations) or are administered at different dosage intervals, the administration of the single components of such a kit of parts may, without any restriction be effected simultaneously, sequentially or staggered with time.

In a preferred embodiment, the (commercial) product is a commercial package comprising as active ingredients the combination according to the present invention (in the form of two or three separate units of the components (i) to (iii)), together with instructions for its simultaneous, separate or sequential use, or any combination thereof, in the delay of progression or treatment of the diseases mentioned herein. A preferred commercial package, is where the ARB (i) and the diuretic (iii) are present in the form of Co-DIOVAN®, or where the ACE inhibitor (i), the CCB (ii) and the diuretic (iii) are present in the form of Co-DIOVAN® and NORVASC®.

The pharmaceutical preparations of the present invention are for enteral, such as oral, and also rectal or parenteral, administration to homeotherms, with the preparations comprising the pharmacological active compound either alone or together with customary pharmaceutical auxiliary substances. For example, the pharmaceutical preparations consist of from about 0.1 % to 90 %, preferably of from about 1 % to about 80 %, of the active compounds. Pharmaceutical preparations for enteral or parenteral administration are, for example, in unit dose forms, such as coated tablets, tablets, capsules or suppositories and also ampoules. These are prepared in a manner, which is known per se, for example using conventional mixing, granulation, coating, solubilizing or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, if desired granulating a mixture which has been obtained, and, if required or necessary, processing the mixture or granulate into tablets or coated tablet cores after having added suitable auxiliary substances.

The dosage of the active compound can depend on a variety of factors, such as mode of administration, homeothermic species, age and/or individual condition. Preferred dosages for the active ingredients of the pharmaceutical combination according to the present invention are therapeutically effective dosages, especially those that are commercially available. Normally, in the case of oral administration, an approximate daily dose of from about 20 mg to about 900 mg of active agents, i.e. ARB plus CCB plus diuretic, is to be estimated e.g. for a patient of approximately 75 kg in weight.

In the present invention preferred ARBs are those agents that have been marketed, as e.g. valsartan and losartan. The same applies to the CCBs employed in the present invention, of which amlodipine and felodipine are preferred. The most preferred diuretic is hydrochlorothiazide (HCTZ).

Very surprisingly is the finding that, a combination of (i) an ARB, (ii) a CCB, and (iii) a diuretic and in particular a combination comprising valsartan, amlodipine and HCTZ achieves greater therapeutic effect than the administration of valsartan, amlodipine, or HCTZ alone or in a combination of two of these agents. Greater efficacy can also be documented as a prolonged duration of action. The duration of action can be monitored as either the time to return to baseline prior to the next dose or as the area under the curve (AUC) and is expressed as the product of the change in blood pressure in millimeters of mercury (change in mmHg) and the duration of the effect (minutes, hours or days). The aforementioned combination treatment also unexpectedly reduces blood pressure in hypertensive mammals in a smooth and sustained fashion. The trough:peak blood pressure ratio demonstrated by this combination is close to unity leading to a more homogenous blood pressure control during the inter-dosing period. The combined regimen is almost completely devoid of either orthostatic hypotension or first-dose hypotension, and incidences of rebound hypertension after cessation of treatment are very rare. It can be shown that combination therapy according to the invention results in lessening of pulse pressure in hypertensive mammals.

Furthermore, this combination therapy can ameliorate endothelial dysfunction and improve vascular compliance and distensibility in hypertensive mammals. It can also slow the progression of cardiac, renal and cerebral end-organ damage in these mammals. Further benefits are that lower doses of the individual drugs to be combined according to the present invention can be used to reduce the dosage, for example, that the dosages need not only

often be smaller but are also applied less frequently, or can be used to diminish the incidence of side effects. Surprisingly, the combination of valsartan, amlodipine and HCTZ significantly reduce the incidences of peripheral edema relative to those observed in mammals treated with amlodipine alone. Also, the undesirable effects of HCTZ on serum lipids, glucose, and uric acid levels are surprisingly attenuated in mammals treated with the combined regimens of valsartan, amlodipine and HCTZ.

In particular the combined administration of valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof, amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and HCTZ results in a significant response in a greater percentage of treated patients compared to monotherapy or combination therapy e.g. valsartan and HCTZ, that is, a greater responder rate results, regardless of the underlying etiology of the condition. This is in accordance with the desires and requirements of the patients to be treated. The combination treatment effectively lowers blood pressure in hypertensive patients in all age groups including pre and postmenopausal women. It can be shown that combination therapy with valsartan, amlodipine, and HCTZ results in a more effective antihypertensive therapy (whether for malignant, essential, renovascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension) and lessening of pulse pressure through improved efficacy. The combination is also useful in the treatment or prevention of heart failure such as (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, atrial flutter or detrimental vascular remodeling. It can further be shown that a valsartan, amlodipine, and HCTZ combination therapy proves to be beneficial in the treatment and prevention of myocardial infarction and its sequelae. A valsartan, amlodipine, and HCTZ combination is also useful in treating atherosclerosis, angina (whether stable or unstable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), peripheral vascular disease, cognitive dysfunction, and stroke. Furthermore, the improvement in endothelial function with the combination therapy using valsartan, amlodipine, and HCTZ provides benefit in diseases in which normal endothelial function is disrupted such as heart failure, angina pectoris and diabetes. Furthermore, the combination of the present invention may be used for the treatment or prevention of secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, peripheral

- 7 -

vascular disease, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and stroke. The combination regimen also surprisingly reduces the rate of progression of cardiac, renal and cerebral end-organ damage. By providing enhanced efficacy, safety and tolerability, the combination of drugs indicated in this invention also has the potential to promote patient compliance, a major consideration in the pharmacological treatment of hypertension.

The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant test model to prove the efficacy of a combination of the present invention in the herein before and hereinafter indicated therapeutic indications.

The advantages of the present combinations are, for example, demonstrated in a clinical study or in the test procedure as essentially described hereinafter. Many clinical study protocols adapted to test our combinations are known by the person skilled in the art. An example of a clinical trial useful to demonstrate the unexpected advantages of our new combinations is described by Waeber B et al. (J Hypertens. 2001 Nov;19(11):2097-104. The same protocol is performed with our preferred combinations such as a combination, preferably fixed-dose combination, of valsartan 80mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg, and amlodipine 5 mg. This protocol is hereby incorporated into the present application by reference to this publications.

Representative studies are carried out with a combination of valsartan, amlodipine, and HCTZ applying the following methodology. Drug efficacy is assessed in various animal models including the deoxycorticosterone acetate - salt rat (DOCA-salt) and the spontaneously hypertensive rat (SHR), either maintained on a normal salt diet or with salt loading (4-8% salt in rat chow or 1% NaCl as drinking water).

The DOCA-salt test model utilizes either an acute or chronic study protocol. An acute study procedure involves assessment of the effects of various test substances over a six-hour experimental period using rats with indwelling femoral arterial and venous catheters. The Acute Study Procedure evaluates test substances for their ability to reduce blood pressure during the established phase of DOCA-salt hypertension. In contrast, the Chronic Study Procedure assesses the ability of test substances to prevent or delay the rise in blood pressure during the development phase of DOCA-salt hypertension. Therefore, blood

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising
 - (i) an angiotensin receptor blocker (ARB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - (ii) a calcium channel blocker (CCB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
 - (iii) a diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein (i) the angiotensin receptor blocker (ARB) is selected from the group consisting of candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, E-4177, SC-52458, and ZD8731; (ii) the calcium channel blocker (CCB) is selected from the group consisting of amlodipine, felodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, niguldipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, nivaldipine, ryosidine, anipamil, diltiazem, fendiline, flunarizine, gallopamil, mibefradil, prenylamine, tiapamil, and verapamil; and (iii) the diuretic is selected from the group consisting of bumetanide, ethacrynic acid, furosemide, torsemide, amiloride, spironolactone, triamterene, chlorothalidone, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylchlorothiazide, metolazone, and dichlorphenamide.
3. A pharmaceutical composition according to claim 2, wherein (i) the angiotensin receptor blocker (ARB) is valsartan; (ii) the calcium channel blocker (CCB) is amlodipine; and (iii) the diuretic is hydrochlorothiazide.
4. A pharmaceutical composition according to claim 3, wherein valsartan is contained in an amount from about 20 to about 640 mg, amlodipine is contained in an amount from about 1 mg to about 60 mg, and hydrochlorothiazide is contained in an amount from about 5 mg to about 200 mg.
5. A pharmaceutical composition according to claim 4, wherein valsartan is contained in an amount from about 40 to about 320 mg, amlodipine is contained in an amount from

about 2.5 mg to about 10 mg, and hydrochlorothiazide is contained in an amount from about 5 mg to about 25 mg.

6. A kit of parts comprising
 - (i) a pharmaceutical composition of an angiotensin receptor blocker (ARB),
 - (ii) a pharmaceutical composition of a calcium channel blocker (CCB), and
 - (iii) a pharmaceutical composition of a diureticin the form of two or three separate units of the components (i) to (iii).
7. A kit of parts according to claim 6, wherein (i) the angiotensin receptor blocker (ARB) is selected from the group consisting of candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, E-4177, SC-52458, and ZD8731; (ii) the calcium channel blocker (CCB) is selected from the group consisting of amlodipine, felodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, niguldipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, nivaldipine, ryosidine, anipamil, diltiazem, fendiline, flunarizine, gallopamil, mibefradil, prenylamine, tiapamil, and verapamil; and (iii) the diuretic is selected from the group consisting of bumetanide, ethacrynic acid, furosemide, torsemide, amiloride, spironolactone, triamterene, chlorothalidone, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylchlorothiazide, metolazone, and dichlorphenamide.
8. A kit of parts according to claim 7, wherein (i) the angiotensin receptor blocker (ARB) is valsartan; (ii) the calcium channel blocker (CCB) is amlodipine; and (iii) the diuretic is hydrochlorothiazide.
9. A kit of parts according to claim 8, wherein valsartan is contained in an amount from about 20 to about 640 mg, amlodipine is contained in an amount from about 1 mg to about 60 mg, and hydrochlorothiazide is contained in an amount from about 5 mg to about 200 mg.
10. A kit of parts according to claim 9, wherein valsartan is contained in an amount from about 40 to about 320 mg, amlodipine is contained in an amount from about 2.5 mg to about 10 mg, and hydrochlorothiazide is contained in an amount from about 5 mg to about 25 mg.

11. A method of treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, heart failure such as (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetes, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, peripheral vascular disease, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and stroke, comprising administering a therapeutically effective amount of combination of (i) an ARB selected from the group consisting of candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, E-4177, SC-52458, and ZD8731, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a CCB selected from the group consisting of amlodipine, felodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, niguldipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, nivaldipine, and ryosidine, which all belong to the group of dihydropyridines (DHPs) and the non-DHP CCBs anipamil, diltiazem, fendiline, flunarizine, gallopamil, mibefradil, prenylamine, tiapamil, and verapamil, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (iii) a diuretic selected from the group consisting of bumetanide, ethacrynic acid, furosemide, torsemide, amiloride, spironolactone, triamterene, chlorothalidone, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylchlorothiazide, metolazone, and dichlorphenamide, or, where appropriate, a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier to a mammal in need of such treatment.
12. A commercial package comprising
- (i) a pharmaceutical composition of an angiotensin receptor blocker (ARB),
 - (ii) a pharmaceutical composition of a calcium channel blocker (CCB), and
 - (iii) a pharmaceutical composition of a diuretic,
- in the form of two or three separate units of the components (i) to (iii),

together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, heart failure such as (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non- diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetes, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, peripheral vascular disease, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and stroke

13. A commercial package according to claim 12, wherein (i) the angiotensin receptor blocker (ARB) is valsartan; (ii) the calcium channel blocker (CCB) is amlodipine; and (iii) the diuretic is hydrochlorothiazide.
14. A commercial package according to claim 13, wherein the angiotensin receptor blocker (ARB) (i) and the diuretic (iii) are present in the form of Co-DIOVAN ® or wherein the angiotensin receptor blocker (ARB) (i), the CCB (ii) and the diuretic (iii) are present in the form of Co-DIOVAN ® and Norvasc ®.
15. The use of a combination according to any one of claims 1 to 5, or a kit of parts according to any one of claims 6 to 10, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, heart failure such as (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non- diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetes, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy,

32

A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI [?] [Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for [] Go Clear Advanced Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 0

1: J Hum Hypertens. 1998 Dec;12(12):861-6.

Links

Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy.

Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y.

Clinical Research, Cedar Rapids, IA 52401, USA.

OBJECTIVE: This study compares the antihypertensive efficacy and tolerability of valsartan, a novel angiotensin II antagonist, given with hydrochlorothiazide (HCTZ) vs placebo or vs valsartan or HCTZ alone. **DESIGN:** 871 adult out-patients with essential hypertension participated in this double-blind study. Patients were randomised in equal number to receive either combination therapy of valsartan (80 mg or 160 mg) and HCTZ (12.5 mg or 25 mg), or valsartan (80 mg or 160 mg) or HCTZ (12.5 mg or 25 mg) alone, or placebo. Patients were treated once daily for 8 weeks and assessed at 2, 4 and 8 weeks after randomisation. **MAIN OUTCOME MEASURES:** The primary efficacy variable was change from baseline in mean sitting diastolic blood pressure (MSDBP) at end-point. The secondary variable was change in mean sitting systolic blood pressure (MSSBP) from baseline to end-point. **RESULTS:** All active treatments produced a statistically significant difference in MSDBP ($P < 0.001$) from baseline to end-point compared with placebo. Similar results were obtained for MSSBP. All combination regimens produced a statistically significantly greater reduction in MSDBP and MSSBP than the corresponding monotherapies. Dizziness and headache were the most common treatment-related adverse experiences reported: Hypokalaemia, associated with the use of thiazide diuretics, was more commonly reported in the higher dose HCTZ 25 mg groups. **CONCLUSIONS:** Valsartan 80 mg and 160 mg act additively with HCTZ 12.5 mg or 25 mg to lower MSDBP and MSSBP in patients with essential hypertension. The addition of HCTZ to valsartan 80 mg or 160 mg was well tolerated.

PMID: 9883710 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related articles

- Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320 [Clin Ther. 2007]
 - Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan [Clin Ther. 2007]
 - Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with [Clin Ther. 2005]
 - Review Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place [Drugs. 2002]
 - Review Valsartan/hydrochlorothiazide. [Drugs. 1999]
- » See reviews... | » See all...

Cited by 2 PubMed Central articles

- Review Clinical efficacy and safety of olmesartan/hydrochlorothiazide [Vasc Health Risk Manag. 2008]
- Review Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for [Vasc Health Risk Manag. 2006]

Patient Drug Information

- Chlorothiazide (Diuril®, Diuril® Sodium Intravenous)
Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various
- Hydrochlorothiazide (HydroDIURIL®, Microzide®, Accuretic® (as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Quinapril Hydrochloride), ...)
- Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT (as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing

Source: AHFS Consumer Medication Information

Recent Activity

Turn Off Clear

Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose...

» See more...

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer



The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics

D. G. Beevers, M. Hamilton and J. E. Harpur

Postgrad. Med. J. 1971;47:639-643

doi:10.1136/pgmj.47.552.639

Updated information and services can be found at:
<http://pmj.bmj.com/cgi/content/abstract/47/552/639>

These include:

References

2 online articles that cite this article can be accessed at:
<http://pmj.bmj.com/cgi/content/abstract/47/552/639#otherarticles>

Rapid responses

You can respond to this article at:
<http://pmj.bmj.com/cgi/eletter-submit/47/552/639>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Notes

To order reprints of this article go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Postgraduate Medical Journal* go to:
<http://journals.bmj.com/subscriptions/>

The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics

D. G. BEEVERS

M.B., M.R.C.P.

Medical Registrar

M. HAMILTON

M.D., F.R.C.P.

Physician

J. E. HARPUR

M.B., B.S.

Research Registrar

Chelmsford Group of Hospitals

Summary

Two hundred and twenty-seven cases of moderate to severe hypertension were treated with thiazide diuretics alone for periods of up to 12 years. In 80% the hypertension was adequately controlled without additional antihypertensive agents.

Hypokalaemic alkalosis was common despite potassium supplements—but caused no symptoms. The incidence of diabetes and gout was low.

It is concluded that thiazide diuretics provide excellent control of hypertension with very few side effects.

Introduction

Thiazide diuretics have been used in the treatment of hypertension since the introduction of chlorothiazide in 1957. The mode of action is obscure, but is probably unrelated to the natriuretic effect (Maronde, Milgrom & Dickey, 1969; Dollery *et al.*, 1962) and may be due to relaxation of arteriolar smooth muscle. Whilst thiazides have few clinically evident side-effects, it is commonly held that hypokalaemic alkalosis, carbohydrate intolerance and hyperuricaemia are frequent unwanted effects. The thiazides are most frequently used as an adjunct to more potent antihypertensive drugs.

Patients and methods

Two hundred and twenty-seven patients with moderate to severe hypertension (eighty-nine males, average age 52.6, 138 females, average age 52.3) were treated with a thiazide diuretic alone—usually hydroflumethiazide—and followed for periods of up to 12 years. This number does not include those hypertensives who required additional antihypertensive agents within a few months of starting thiazide therapy. The patients underwent conventional investigations in order to determine the aetiology of their hypertension (Table 1).

The mode of presentation and complications at presentation (Table 2) were the same as commonly found in any group of hypertensives, the proportion

TABLE 1. Aetiology of hypertension

Essential hypertension	198
Chronic pyelonephritis	23
Polycystic kidneys	2
Disseminated lupus	1
Parathyroid adenoma	1
Renal artery stenosis	2
Total	227

TABLE 2. Mode of presentation

Headache	70
Routine medical examination	40
Breathlessness	38
Dizziness	20
Angina pectoris	17
Pregnancy	19
Strokes	12
Coronary thrombosis	8
Grade III retinopathy	19
Grade IV retinopathy	3
Left ventricular enlargement	67
Cardiac failure	33
Blood urea at beginning of study:	
40-60 mg/100 ml	33
Over 60 mg/100 ml	1

of those presenting in the accelerated phase is naturally low as such patients usually require immediate and more potent therapy (Hamilton, 1966).

Patients were generally treated on an out-patient basis and seen within 6-weekly intervals until adequate blood pressure control was achieved, thereafter they were seen at 4-6-monthly intervals. All underwent routine clinical examination, their urine was tested and they had regular checks of their blood urea and electrolytes. Ninety-six cases had their serum uric acid checked on several occasions. The duration of follow-up is shown in Fig. 1.

Eleven cases were referred to us whilst on other anti-hypertensive agents which had failed to control their hypertension. In these cases an untreated blood pressure level was not available.

The majority (71%) of patients were treated with 200 mg of hydroflumethiazide (Hydrenox, Boots).

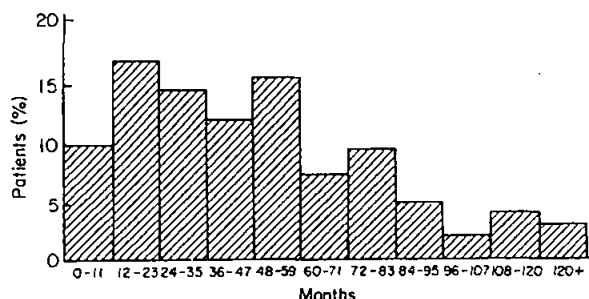


FIG. 1. Duration of treatment with thiazides alone (227 patients).

The remainder received smaller doses, and a few had other thiazide diuretics in equivalent doses. Potassium supplements were recommended as a routine—usually slow K (Ciba) in a dose of 1–2 tablets daily (600–1200 g daily), but 22% were given increasing doses if their serum potassium fell to very low levels. In eight cases the thiazide was given on 5 days in 7 in an attempt to lessen the hypokalaemic effect.

Results

Blood pressure control

The mean and standard error, and 95% confidence interval for the mean blood pressure before and when receiving treatment are shown in Fig. 2 and Table 3. Good control (diastolic blood pressure less than 100 mmHg) was maintained in 50%, fair control (diastolic blood pressure less than 110 mmHg) in 35% and poor control (diastolic blood pressure more than 110 mmHg) in only 15%. In all fifty-six of the 227 cases (20.2%) eventually required the addition of a more potent agent, and the time when this became necessary is shown in Fig. 5.

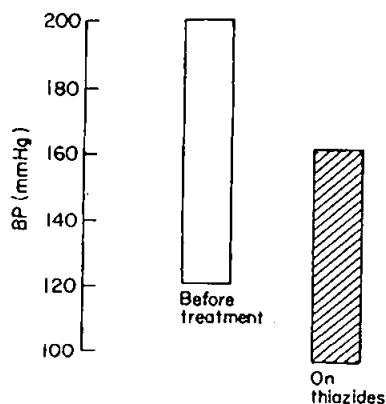


FIG. 2. Pre-treatment and treatment mean systolic and diastolic blood pressures.

TABLE 3. Thiazides in hypertension

	Mean BP	Standard error of mean (SEM)	95% confidence interval (for mean BP)
Pre-treatment			
Systolic	203.4	1.8	199.9–206.9
Diastolic	120.6	1.0	118.7–122.5
On thiazides			
Systolic	161.6	1.3	159.0–164.2
Diastolic	96.8	0.7	95.4–98.2

Complications of hypertension

Those patients in whom the blood pressure became uncontrolled were given additional anti-hypertensive therapy and it is in this group that complications of hypertension are most likely to develop. The incidence of complications developing whilst on thiazides alone is shown in Table 4.

At the start of treatment thirty-four patients had a raised blood urea, but the majority did not show a rise. Six patients developed significant renal failure, but all had underlying renal disease.

Hypokalaemia

There was a marked fall in the plasma potassium in most cases as shown in Fig. 3 which compares the pre-treatment plasma potassium with the average of

TABLE 4. Complications of hypertension developing whilst on treatment with thiazides

	No. of patients
Cardiac infarct	15
Angina	32
Cardiac failure	9
Stroke	10
Renal failure	5
Blood urea at end of study	
40–60 mg/100 ml	44
Over 60 mg/100 ml	10

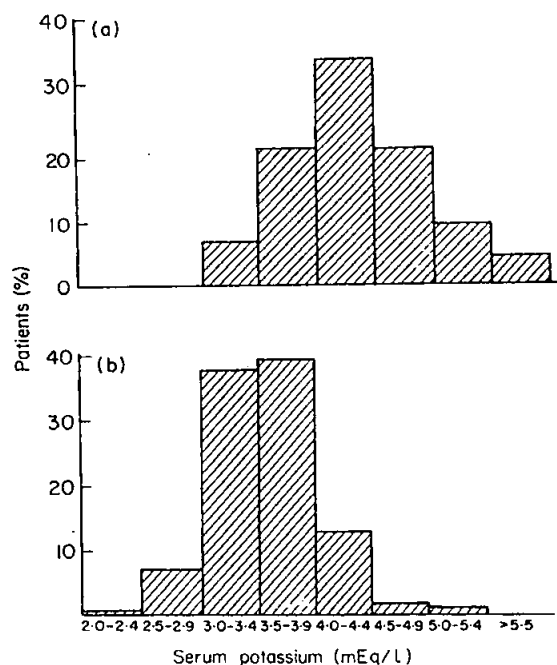


FIG. 3. (a) Serum potassium pre-treatment (143 patients). Mean, 4.30; SD, 0.61. (b) Serum potassium on treatment (180 patients). Mean, 3.54; SD, 0.47.

the plasma potassium on treatment. Patients who developed a very low plasma potassium were given increasing doses of potassium supplement. However, no cases at any time developed subjective symptoms attributable to hypokalaemia. Some patients developed suspicious symptoms, but these were not altered by increasing the dose of potassium supplements and elevating the plasma potassium.

Metabolic alkalosis

During the period of observation there was a change in the method of estimation, and laboratory normals, of the plasma total CO_2 so only the most recent value is submitted—otherwise the comparison would not be real. However, Fig. 4 demonstrates that an alkalosis developed in a large number of cases: the present normal level for this laboratory is 24–32 mEq/l. The plasma total CO_2 was over 30 mEq/l in ninety-six out of 157 patients examined (62%).

Carbohydrate intolerance

Two patients had hyperglycaemia and glycosuria before starting thiazides and there was one case of renal glycosuria. After starting thiazides the two hyperglycaemic patients did not require hypoglycaemic agents, but were controlled by diet alone. Five other patients (2.2%) developed hyperglycaemia after starting thiazides—of which three required antidiabetic drugs.

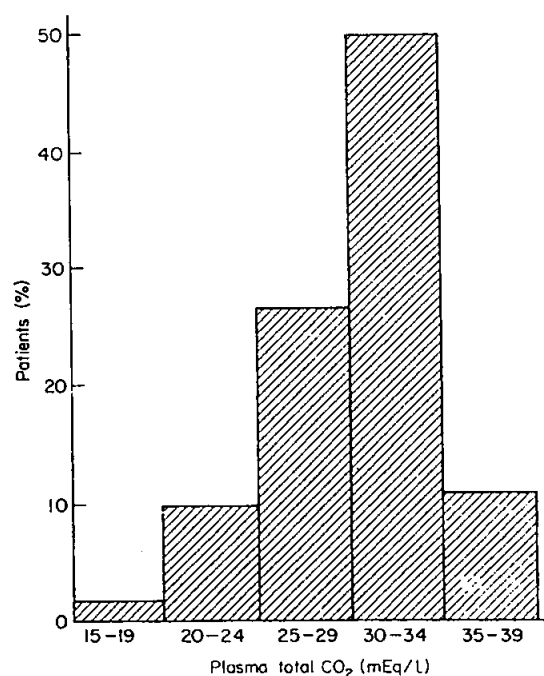


FIG. 4. Final plasma total CO_2 on treatment (157 patients).

Hyperuricaemia and gout

Four patients (1.7%) developed clinical gout with hyperuricaemia and one other developed an arthropathy with a normal serum uric acid. Those patients with gout were effectively treated with allopurinol or probenecid. Ninety-six patients had their serum uric acid estimated and eighteen of these were greater than 7.0 mg/100 ml giving an incidence of hyperuricaemia of 18% of estimations.

In no cases was it necessary to discontinue therapy on account of side-effects of thiazide diuretics.

Discussion

In the majority of the 227 patients who were maintained on thiazide diuretics for up to 12 years, it was possible to achieve good control of the blood pressure with no symptoms attributable to the administration of the drugs except a low incidence of diabetes and gout. The patients in this report all had a severe manometric hypertension with mean pre-treatment levels of blood pressure of 203.4 mmHg systolic and 120.6 mmHg diastolic, and many had either symptoms or objective complications of raised arterial pressure (Table 2). In spite of this the majority were adequately controlled, without recourse to more potent anti-hypertensive agents. The incidence of complications of hypertension whilst on treatment is low (Table 4), although this is partly

because those patients in whom the blood pressure became uncontrolled were given additional drugs and are no longer considered. However, it is interesting to note that, as during therapy with other drugs, the blood pressure may go out of control even after years on thiazides (Fig. 5). The incidence of side-effects of thiazide drugs, e.g. diabetes and gout, was low, and no patient required to discontinue therapy.

These results compare well with other trials from this clinic with methyl dopa (Hamilton, 1968) and clonidine (Kellett & Hamilton, 1969), in which there were a higher incidence of side-effects and an appreciable number of treatment failures.

Direct comparison of the adequacy of control of blood pressure is not possible, as in the other trials there was a larger proportion of patients with more severe hypertension including some who had failed to respond to thiazides initially.

We have used high doses of thiazides in most cases as it was found at the beginning of the period of observation that patients who showed a poor response to small doses initially, often responded to a higher dose. This is contrary to the findings of other workers who demonstrated a flat dose-response curve in a short term investigation (Crans-ton *et al.*, 1963). However, the antihypertensive effect of the majority of drugs is augmented by an increased dose.

Hypokalaemia occurs almost invariably, may be profound, and is persistent, often despite large doses of potassium supplement. In view of the absence of symptoms attributable to hypokalaemia here and elsewhere (Maronde *et al.*, 1969) it has been suggested that potassium supplements are unnecessary (Healy *et al.*, 1970). We have used potassium supplements as a routine because many patients may subsequently require digitalis therapy or develop an acute potassium-losing condition (e.g. gastro-enteritis) which might precipitate a serious hypokalaemia. Large quantities of potassium supplements are inconvenient and may in themselves give rise to side-effects and trials are being performed on potassium-retaining agents. There is no doubt that a marked metabolic alkalosis also occurs, sometimes even when the plasma potassium is within the lower range of accepted normal: when potassium supplements are increased the alkalosis is usually reversed, and it is possible that the degree of alkalosis is a better measure of the total body content of potassium than is a simple measure of the plasma potassium, especially as potassium is mainly an intracellular ion.

The incidence of thiazide-induced diabetes was lower than commonly reported, although a similar incidence has been found elsewhere (Kohler *et al.*, 1970). Furthermore, the two patients who were diabetic before starting treatment did not require

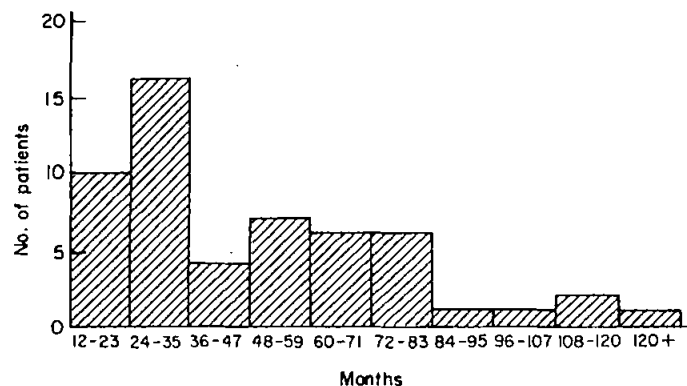


FIG. 5. The time at which additional anti-hypertensive therapy became necessary.

TABLE 5. Comparison of thiazides with other anti-hypertensive agents in trials done at this clinic

Agent	No. of patients	No. discontinuing drug because of side effects (%)	Adequate BP control (%)
Thiazide	227	0	80
Methyldopa (Hamilton, 1968)	222	5	91
Methyldopa (Kellett & Hamilton, 1969)	44	7	80
Clonidine	40	28	50

any additional anti-diabetic drugs and none of the patients in either group required insulin. Great emphasis is placed in weight reduction in obese hypertensives, which is also an effective means of treating maturity-onset obese diabetics.

We have found a lower incidence of hyperuricaemia than has been reported elsewhere. Breckenridge (1966) reported hyperuricaemia in 58% of hypertensives on treatment and in 27% of untreated hypertensives, although he used slightly different criteria of normal, and also more patients had impaired renal function. Clinical gout was rare (1.7%) in this survey and provided the blood pressure is well controlled, it is desirable to treat the gout and continue the thiazides.

Acknowledgments

We would like to thank The Chelmsford Medical Education and Research Trust for the provision of the Research Registrar's salary, and Mrs A. Oldfield for secretarial help.

References

- BRECKENRIDGE, A. (1966) Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet*, i, 15.
- CRANSTON, W.I., JUEL-JENSEN, B.E., SEMMENCE, A.M., HANDFIELD JONES, R.P.C., FORBES, J.A. & MUTCH, L.M.M. (1963) Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. *Lancet*, ii, 966.
- DOLLERY, C.T., PENTECOST, B.L. & SAMAAH, N.A. (1962) Drug-induced diabetes. *Lancet*, ii, 735.
- HAMILTON, M. (1966) *Symposium on Antihypertensive Therapy*, pp. 196-206. Springer Verlag, Berlin.
- HAMILTON, M. (1968) Some aspects of the long-term treatment of severe hypertension with methyl dopa. *Postgraduate Medical Journal*, 44, 66.
- HEALY, J.J., MCKENNA, T.J., CANNING, B.St.J., BRIEN, T.G., DUFFY, G.J. & MULDOWNY, F.P. (1970) Body composition changes in hypertensive subjects on long-term diuretic therapy. *British Medical Journal*, 1, 716.
- KELLETT, R.J. & HAMILTON, M. (1969) *Catapres in Hypertension*, p. 197. Butterworths, London.
- KOHNER, E.M., DOLLERY, C.T., LOWY, C., SCHUMER, B. & SAMUELS, C. (1970) Diabetogenic effect of long-term diuretic therapy. *Symposium of the Seventh Congress of International Diabetes Federation*, 23 August, p. 107.
- MARONDE, R.F., MILGROM, M. & DICKEY, J.M. (1969) Potassium loss with thiazide therapy. *American Heart Journal*, 16, 16.

39

A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
[Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for [Go] [Clear] Advanced Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 1

1: Drugs. 1997 Aug;54(2):299-311.

Links

Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension.

Markham A, Goa KL.

Adis International Limited, Auckland, New Zealand. demail@adis.co.nz

Valsartan competitively and selectively inhibits the actions of angiotensin II at the AT1 receptor subtype which is responsible for most of the known effects of angiotensin II. In clinical trials in patients with mild to moderate essential hypertension valsartan was as effective as losartan, lisinopril, enalapril, amlodipine and hydrochlorothiazide. Addition of the latter reduced blood pressure in patients who did not respond sufficiently to valsartan monotherapy. Preliminary data also suggest valsartan may be effective in patients with severe essential hypertension. The drug was as effective as lisinopril as treatment for mild to moderate essential hypertension in patients with renal insufficiency and did not worsen renal function. Headache, dizziness and fatigue were the most common adverse events in placebo-controlled studies; the incidence of these adverse events was not significantly different between placebo and valsartan recipients. Compared with ACE inhibitors, valsartan was associated with a significantly lower incidence of dry cough. Thus, valsartan is an effective treatment for mild to moderate essential hypertension and may be particularly useful in patients who experience persistent cough during ACE inhibitor therapy.

PMID: 9257084 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related articles

Review Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and ple [Drugs. 2002]

Angiotensin II receptor antagonists and heart failure: angiotensin-converting-enzyme inhib [Prescribe Int. 2005]

Review Valsartan/hydrochlorothiazide. [Drugs. 1999]

Review Valsartan: a novel angiotensin type 1 receptor antagonist. [Expert Opin Pharmacother. 2002]

Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studi [Clin Ther. 2007]

» See reviews... | » See all...

Cited by 5 PubMed Central articles

Review Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fix [Vasc Health Risk Manag. 2009]

Review A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pre [Vasc Health Risk Manag. 2006]

Review Valsartan in the treatment of heart attack survivors. [Vasc Health Risk Manag. 2006]

» See all...

Patient Drug Information

Hydrochlorothiazide (HydroDIURIL®, Microzide®, Accuretic®) (as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Quinapril Hydrochloride), ...)

Enalapril (Vasotec®) Enalapril is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used in combination with other

Losartan (Cozaar®) Losartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. Losartan is in a class of medications called

» See all 9 drug reports ...

Source: AHFS Consumer Medication Information

Recent Activity

Turn Off Clear

Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension.

The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics

The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics.

Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose...

» See more...

40

Display Show Sort By Send to

[Write to the Help Desk](#)
[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)
[Department of Health & Human Services](#)
[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

Outcome Results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in Patients With Hypertension and NIDDM

PATRIZIO TATTI, MD
MARCO PAHOR, MD
ROBERT P. BYINGTON, PHD
PATRIZIA DI MAURO, MD

RICCARDO GUARISCO, MD
GIOVANNA STROLLO, MD
FELICE STROLLO, MD

OBJECTIVE— ACE inhibitors and calcium antagonists may favorably affect serum lipids and glucose metabolism. The primary aim of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) was to compare the effects of fosinopril and amlodipine on serum lipids and diabetes control in NIDDM patients with hypertension. Prospectively defined cardiovascular events were assessed as secondary outcomes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS— Inclusion criteria included a diagnosis of NIDDM and hypertension (systolic blood pressure of >140 mmHg or diastolic blood pressure of >90 mmHg). Exclusion criteria included a history of coronary heart disease or stroke, serum creatinine >1.5 mg/dl, albuminuria >40 μ g/min, and use of lipid-lowering drugs, aspirin, or antihypertensive agents other than beta-blockers or diuretics. A total of 380 hypertensive diabetics were randomly assigned to open-label fosinopril (20 mg/day) or amlodipine (10 mg/day) and followed for up to 3.5 years. If blood pressure was not controlled, the other study drug was added.

RESULTS— Both treatments were effective in lowering blood pressure. At the end of follow-up, between the two groups there was no significant difference in total serum cholesterol, HDL cholesterol, HbA_{1c}, fasting serum glucose, or plasma insulin. The patients receiving fosinopril had a significantly lower risk of the combined outcome of acute myocardial infarction, stroke, or hospitalized angina than those receiving amlodipine (14/189 vs. 27/191; hazards ratio = 0.49, 95% CI = 0.26–0.95).

CONCLUSIONS— Fosinopril and amlodipine had similar effects on biochemical measures, but the patients randomized to fosinopril had a significantly lower risk of major vascular events, compared with the patients randomized to amlodipine.

Hypertension is a common condition among diabetic patients, and hypertensive diabetic patients are about twice as likely to experience cardiovascular events as nondiabetic counterparts (1).

NIDDM is accompanied by changes in insulin sensitivity and lipid metabolism that increase cardiovascular risk. Several clinical trials suggested that, in addition to lowering blood pressure, the new antihy-

pertensive agents, ACE inhibitors and long-acting calcium antagonists, might exert direct beneficial metabolic effects on glucose tolerance and serum lipids in patients with hypertension, diabetes, or renal dysfunction (2–7). However, these findings have not been confirmed by others (8,9) and one comprehensive review suggested that ACE inhibitors, but not calcium antagonists, reduce serum lipids (10). The lipid effects associated with antihypertensive treatment in NIDDM patients remain controversial. It is not known which treatment might be most effective in improving the serum lipid profile and to what extent changes in laboratory measures may translate into clinical benefits.

The primary aim of the Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) was to assess treatment-related differences in serum lipids and diabetes control in hypertensive patients with NIDDM. The patients were randomly given an ACE inhibitor or a long-acting calcium antagonist as the first-line agent. If blood pressure was not controlled, the other study drug was added to the initial treatment. Cardiovascular events were collected as secondary outcomes. Additional outcomes were blood pressure control and renal function status.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

THE FACET was an open-label, randomized prospective trial comparing fosinopril to amlodipine in hypertensive people with NIDDM. Patients were men and women recruited from 1 January through 31 December 1992 from an outpatient diabetes clinic in Marino, Italy. NIDDM was defined as having fasting serum glucose >140 mg/dl when the patient was untreated and having no requirement of insulin as an initial treatment for diabetes. All patients were seen in the clinic three or more times during a 3-month period before randomization. Hypertension was diagnosed as systolic blood pressure (SBP) >140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) >90 mmHg measured in at least three consecutive visits,

From the Centro Diabetico Ospedale di Marino (P.T., P.D.M., R.G.), Marino, Italy; the Department of Preventive Medicine (M.P.), University of Tennessee, Memphis, Tennessee; the Department of Public Health Sciences (R.P.B.), Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; and the Unita Operativa Endocrinologica (G.S., F.S.), Istituto Nazionale di Ricerca e Cura per gli Anziani (INRCA), Rome, Italy.

Address correspondence and reprint requests to Marco Pahor, MD, Department of Preventive Medicine, University of Tennessee, 66 North Pauline, Suite 633, Memphis, TN 38105. E-mail: mpahor@utmem1.utmem.edu.

Received for publication 24 September 1997 and accepted in revised form 26 November 1997.

R.P.B. has received honoraria for speaking engagements and consulting fees from Bristol-Myers Squibb. M.P. has received honoraria for speaking engagements from Bristol-Myers Squibb and Merck.

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; FACET, Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial; HR, hazard ratio; PAI, plasminogen activator inhibitor; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program.

Outcome results of the FACET

or sBP >160 mmHg or dBP >95 mmHg measured in at least two consecutive or nonconsecutive visits. Duration of hypertension was less than 1 year. Exclusion criteria included a history of coronary heart disease, stroke, or any other morbid condition with poor prognosis; a serum creatinine level of >1.5 mg/dl; a microalbuminuria level of >40 µg/min; and the use of lipid-lowering drugs, aspirin, or antihypertensive agents other than diuretics and beta-blockers. The patients treated with diuretics or beta-blockers were evaluated for blood pressure inclusion criteria after a washout period of 2 weeks. Diuretics or beta-blockers were not used in the trial.

At baseline, a physical exam was performed by a single study physician (P.T.). Blood pressure was measured in the morning while the patient was sitting. Fasting blood samples were drawn by venipuncture with the patient in a sitting position and analyzed in the central clinic laboratory. The biochemical assays included fasting serum glucose, serum creatinine, plasma insulin, HbA_{1c}, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, fibrinogen, and microalbuminuria. Electrocardiograms (ECGs) were performed during the clinic visit. Medical history, review of medical charts, and ECGs were used to exclude patients with coronary heart disease.

By using a computer-generated random number sequence obtained from an investigator who was not involved in patient recruitment, patients were randomized to either fosinopril 20 mg/day given in the morning or amlodipine 10 mg/day given in the evening. The study drugs were administered open-label and were part of the patient's scheduled treatment. The goal blood pressure was defined as sBP ≤140 mmHg and dBP ≤90 mmHg, or a decrease ≥20 mmHg of blood pressure if sBP was >160 mmHg or dBP was >110 mmHg. If blood pressure was not controlled on monotherapy, the other study drug was added at full dose. Compliance with treatment was verified by self-report and by a pill count from the medication containers brought to the clinic by the participants. When the patients were on the study treatments, the compliance rate averaged >80% and was the same in both groups. Blood pressure control was used as an additional indicator for verifying compliance.

During the first 6 months after randomization, clinic visits and blood pressure measurements were scheduled monthly until blood pressure goals were reached.

The participants were followed for clinic visits every 6 months thereafter. Complete blood biochemical examination tests and urine assays for microalbuminuria were performed at least annually in the same clinic laboratory. The trial was completed on 30 June 1995. Events were monitored during the study by asking the patients if they were hospitalized or had any other events since the last visit. The patients who did not return to the clinic were contacted personally or through proxies. After the completion of the study, all patients or their proxies were recontacted to ensure the completeness of follow-up and event ascertainment in both arms of the trial. Hospital and medical records were obtained, and all events were independently adjudicated by an internist and a cardiologist who had no patient contact or any other role in the study and who were blinded to the assigned treatment. The adjudication process used predetermined standardized algorithms based on clinical history, laboratory exams, and procedures. Hospitalized angina was defined as follows: the patient must have been hospitalized overnight with an admission diagnosis of chest pain and either 1) electrocardiographic evidence or positive thallium-201 (or equivalent) myocardial stress test or new coronary angiographic findings of angiographic significant coronary disease or 2) chest pain was typical, reproducible, or similar to previous documented episodes of myocardial ischemia. Acute myocardial infarction was defined according to a standardized algorithm that used information from clinical history of the event, predefined electrocardiographic changes, cardiac enzymes, and autopsy. Stroke was defined according to a standardized algorithm that used information from clinical history of the event, computerized tomography scan, lumbar puncture, surgery, and autopsy. The prospectively defined events were categorized as follows: 1) all-cause mortality, 2) fatal or nonfatal stroke, 3) fatal or nonfatal acute myocardial infarction, 4) hospitalized angina, 5) any major vascular event described in 2, 3, or 4, 6) coronary artery bypass, 7) percutaneous transluminal coronary angioplasty, 8) any major vascular event or procedure described in 5, 6 or 7, 9) other cardiovascular events or procedures, and 10) cancer. Cancers were histologically documented.

Data analyses

The trial had 80% power ($\alpha = 0.05$) to detect a 10% difference in total cholesterol

between fosinopril and amlodipine. Stopping rules were not warranted. Analysis of variance (ANOVA) and the χ^2 test were used to assess differences between means and proportions, respectively. Data measured at the last scheduled annual visit when the patient was seen in the clinic were compared with baseline values and between treatments. Changes from baseline are given as 95% CIs. This change is significant at $P \leq 0.05$ when the CI does not contain zero.

In analyses of events, the time to the first event was used. Follow-up ended on 30 June 1995 or at the time of death, whichever occurred first. The Kaplan-Meier method was used to plot survival time free of events, and the log-rank test was used to test differences between survival curves (11). The Cox proportional hazards regression model was used to estimate the hazard ratio (HR) and 95% CI for the association of type of treatment with events and to adjust for potential baseline confounding variables (12). The assumption of proportionality of hazards was assessed with log-minus-log plots and by testing for an interaction between treatment and time (13). All P values were two-sided and all analyses were intention-to-treat, unless otherwise stated.

RESULTS—A total of 189 patients were randomized to fosinopril and 191 patients to amlodipine (Fig. 1). To control blood pressure, amlodipine was added in 30.7% of the fosinopril group patients (58/189), and fosinopril was added in 26.2% of the amlodipine group patients (50/191, $P > 0.1$). The patients randomized to fosinopril and amlodipine had similar demographic, blood pressure, and blood biochemical characteristics at baseline (Table 1). Microalbuminuria was slightly higher in the amlodipine group. A total of 55 patients in the fosinopril group and 66 patients in the amlodipine group were on diuretics, and 20 patients in the fosinopril group and 18 patients in the amlodipine group were on beta-blockers before the study. Diuretics and beta-blockers were not prescribed during the study.

Table 2 summarizes the measurements at the last annual visit, which occurred on average 2.5 years after randomization, and the change from baseline. Both treatments significantly decreased sBP and dBP. During follow-up in the fosinopril and amlodipine groups, the sBP goal was reached by 58.5 and 60.7% of the patients, respectively; the dBP goal was reached by 89.4 and 90.1%

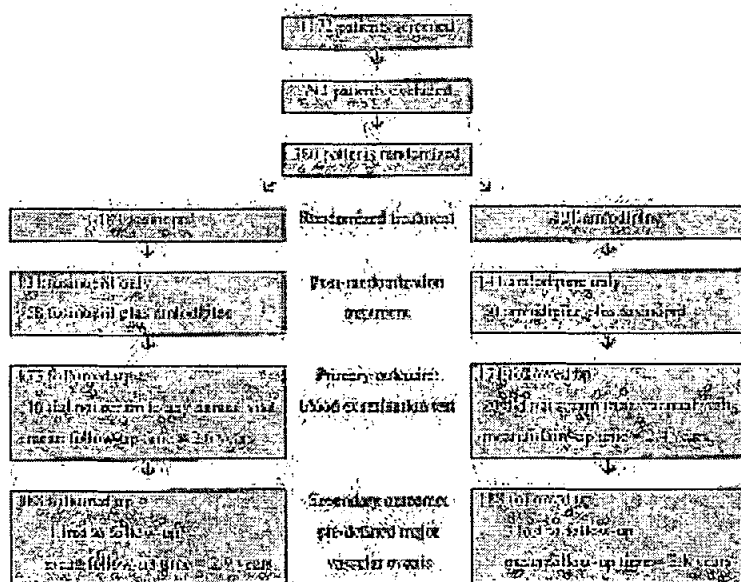


Figure 1—Trial profile.

of the patients, respectively; and both SBP and DBP goals were reached in 55.6 and 58.6% of the patients, respectively ($P > 0.1$). At the last annual visit, the SBP was 4 mmHg lower in the amlodipine group compared with fosinopril ($P < 0.01$). This difference reflected the greater reduction in SBP over the follow-up period in patients treated with amlodipine than in those treated with fosinopril (−19 and −13 mmHg, respectively). The two treatment groups had the same reduction in DBP compared with baseline (−8 mmHg).

In both treatment groups, serum creatinine, HbA_{1c}, and triglycerides did not vary significantly during follow-up. Fasting serum glucose, serum insulin, and microalbuminuria were significantly decreased at the last annual visit, compared with baseline values by a similar magnitude in the fosinopril and amlodipine groups. Subcutaneous insulin was administered during the trial to 19.0% (36/189) of the patients in the fosinopril group and 17.8% (34/191) of the patients in the amlodipine group ($P > 0.1$). During follow-up, total serum cholesterol increased slightly but significantly in both groups. The increase in total cholesterol was accompanied by a small increase in HDL cholesterol, which was significant only in the fosinopril group. Compared with baseline levels, fibrinogen decreased significantly in the patients receiving fosinopril and did not change significantly in those receiving amlodipine. The difference in fibrinogen levels at the

last annual visit between fosinopril and amlodipine groups was not significant.

All patients had a complete follow-up for events through 30 June 1995, except for one patient in the fosinopril group and

three patients in the amlodipine group who were lost to follow-up. The follow-up range was 2.5–3.5 years. A total of 69 participants experienced predefined events, including death, vascular events, procedures, and cancer. The patients randomized to fosinopril were less likely to experience events than those randomized to amlodipine (Table 3). The proportion of patients reaching the prospectively defined combined end point of stroke, acute myocardial infarction, or hospitalized angina was significantly lower in the fosinopril group compared with amlodipine ($P = 0.030$, Fig. 2; HR = 0.49, 95% CI = 0.26–0.95, Table 3). In a separate proportional hazards model adjusted for baseline albuminuria, the results were unchanged. The HR (95% CI) of the nonprospectively defined combined end point of fatal or nonfatal acute myocardial infarction or stroke for fosinopril compared with amlodipine was 0.58 (0.30–1.13) ($P = 0.11$). The HR (95% CI) of major vascular events in men, women, people age <65 years, and in people age ≥65 years was 0.53 (0.17–1.62), 0.55 (0.25–1.22), 1.12 (0.43–2.90), and 0.24 (0.09–0.65), respectively. The P value for the interaction of treatment with sex was

Table 1—Patient characteristics at baseline

Characteristic	Fosinopril	Amlodipine
<i>n</i>	189	191
Age (years)	62.8 ± 0.5	63.3 ± 0.4
Sex (% women)	36.5	44.5
Duration of diabetes (years)	10.7 ± 0.7	10.5 ± 0.6
Cigarette smoking (%)		
Never smoked	86.8	81.7
Current smoker	4.8	6.8
Former smoker	5.3	5.2
Passive smoker	3.2	6.3
BMI (kg/m ²)	30.7 ± 0.3	30.5 ± 0.4
Blood pressure		
Systolic (mmHg)	170 ± 1	171 ± 1
Diastolic (mmHg)	95 ± 1	94 ± 1
Blood examination		
<i>n</i>	189	191
Creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.01	1.0 ± 0.01
Glucose (mg/dl)	171 ± 3	174 ± 4
Insulin (mU/ml)	25 ± 2	22 ± 1
HbA _{1c} (%)	6.9 ± 0.1	7.0 ± 0.1
Total cholesterol (mg/dl)	222 ± 2	222 ± 2
HDL cholesterol (mg/dl)	47 ± 1	47 ± 1
Triglycerides (mg/dl)	153 ± 6	159 ± 5
Fibrinogen (mg/dl)	292 ± 5	291 ± 5
Albuminuria (μg/min)	20 ± 1	24 ± 1 *

Data are means ± SE or %. * $P < 0.05$ vs. fosinopril.

Outcome results of the FACET

Table 2—Blood pressure and biochemical measures at last annual visit

Measure	Fosinopril		Amlodipine	
	Last visit	Change from baseline	Last visit	Change from baseline
Blood pressure				
n		179		178
Systolic (mmHg)	157 ± 1	−13 (−16 to −10)	153 ± 1†	−19 (−22 to −15)*
Diastolic (mmHg)	88 ± 1	−8 (−9 to −6)	86 ± 1	−8 (−9 to −6)
Blood examination				
n		173		171
Creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.01	−0.01 (−0.03 to 0.01)	1.1 ± 0.05	0.06 (−0.03 to 0.16)
Glucose (mg/dl)	153 ± 4	−17 (−28 to −7)	161 ± 5	−14 (−26 to −2)
Insulin (mU/ml)	19 ± 1	−5 (−8 to −3)	20 ± 1	−2 (−4 to −1)
HbA _{1c} (%)	6.8 ± 0.1	−0.1 (−0.3 to 0.1)	7.0 ± 0.1	0 (−0.2 to 0.1)
Total cholesterol (mg/dl)	226 ± 3	4 (0 to 9)	228 ± 3	6 (2 to 10)
HDL cholesterol (mg/dl)	49 ± 1	3 (1 to 4)	49 ± 3	2 (−0 to 3)
Triglycerides (mg/dl)	155 ± 5	1 (−8 to 11)	161 ± 5	1 (−7 to 10)
Fibrinogen (mg/dl)	283 ± 4	−9 (−16 to −1)	290 ± 4	2 (−4 to 8)
Albuminuria (μg/min)	13 ± 1	−8 (−11 to −5)	13 ± 1	−11 (−14 to −8)

Data are means ± SE or means (95% CI). Changes from baseline are significant at $P \leq 0.05$ when the CI does not contain 0. * $P < 0.05$; † $P < 0.01$ vs. fosinopril at last annual visit.

0.97 and for the interaction of treatment with age was 0.031.

In the worst-case scenario, in which the single fosinopril patient who was lost to follow-up had an event and none of the three amlodipine patients who were lost to follow-up had events, the difference in risk of major vascular events between fosinopril and amlodipine would still be significant ($P = 0.048$ with log-rank test). Incident cancer events tended to be less frequent in the fosinopril group, but the difference

between the two groups was not significant.

In crude analyses according to post-randomization treatment given to control blood pressure, the patients who received fosinopril only ($n = 131$), amlodipine only ($n = 141$), and the combination of fosinopril plus amlodipine ($n = 108$) experienced 10, 27, and 4 major vascular events, respectively. In the three post-randomization groups, the number of patients who experienced acute myocardial infarction was 7,

13, and 3, respectively; the number of patients who experienced hospitalized angina was 0, 4, and 0, respectively; and the number of patients who experienced stroke was 3, 10, and 1, respectively. Compared with use of amlodipine only, the risk of major vascular events was significantly decreased with the use of fosinopril only and with the combination treatment (HR 0.37, 95% CI 0.18–0.77, $P = 0.008$ and HR 0.17, 95% CI 0.06–0.50, $P = 0.001$, respectively). The event rates in the fosinopril

Table 3—Events during follow-up

Event	Fosinopril	Amlodipine	HR (95% CI)	P value
n	189	191	—	—
All-cause mortality	0.7 (4)	0.9 (5)	—	—
Fatal or nonfatal stroke	0.7 (4)	1.9 (10)	0.39 (0.12 to 1.23)	>0.1
Fatal or nonfatal acute myocardial infarction	1.8 (10)	2.4 (13)	0.77 (0.34 to 1.75)	>0.1
Hospitalized angina	0 (0)	0.7 (4)	†	—
Any major vascular event	2.6 (14)	5.0 (27)	0.49 (0.26 to 0.95)	0.030
Coronary artery bypass	0.5 (3)	0.4 (2)	—	—
Percutaneous transluminal coronary angioplasty	0 (0)	0.2 (1)	—	—
Any major vascular event or procedure*	2.6 (14)	5.0 (27)	0.49 (0.26 to 0.95)	0.030
Other cardiovascular events or procedures†	0.7 (4)	0.9 (5)	—	—
Any death or any vascular event or any procedure	3.6 (20)	6.3 (34)	0.56 (0.32 to 0.97)	0.036
Nonfatal cancer	1.3 (7)	1.7 (9)	—	—
Fatal cancer	0.2 (1)	0.4 (2)	—	—
Any cancer	1.5 (8)	2.0 (11)	0.64 (0.25 to 1.65)	>0.1
Any event listed above	4.9 (27)	7.8 (42)	0.59 (0.37 to 0.97)	0.035

Data are rates expressed as number of events per 100 person-years (n). HR of fosinopril versus amlodipine calculated with proportional hazards models. *All coronary artery bypass and angioplasty procedures were performed in patients who previously have had a myocardial infarction; †include three transitory ischemic attacks, one pericarditis, and five pacemaker implants; ‡too few events to analyze.

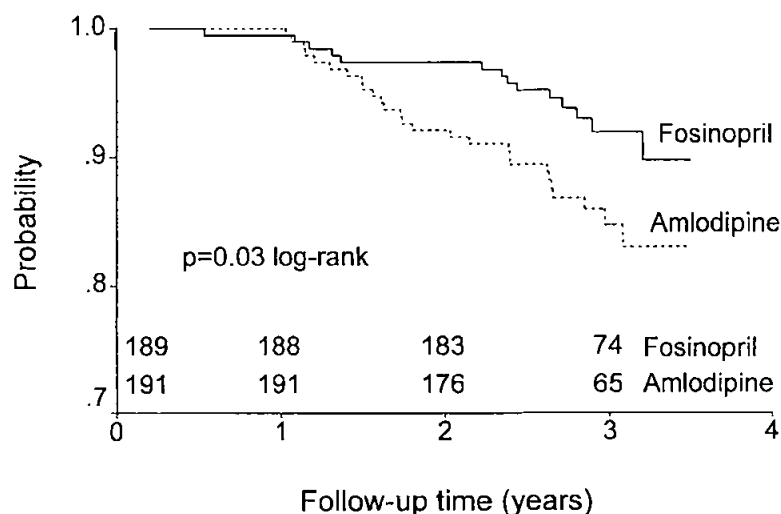


Figure 2—Probability of remaining free of stroke, acute myocardial infarction, or hospitalized angina according to treatment. The number of participants at each time point according to treatment is indicated at the bottom of the graph.

only and in the fosinopril plus amlodipine groups were not significantly different ($P = 0.19$). It is important to note that the post-randomization analyses shown above break the intention-to-treat principle (14).

A total of 36 and 52 patients dropped out from treatment before the end of follow-up in the fosinopril and amlodipine group, respectively (19.0 and 27.2%, respectively, $P = 0.06$). Among the patients who dropped out, only one event occurred in the amlodipine group and no events occurred in the fosinopril group. In on-treatment analysis, the risk of major cardiovascular events with fosinopril compared with amlodipine was virtually unchanged, with respect to the intention-to-treat analysis (HR = 0.45, 95% CI 0.24–0.86, $P = 0.016$).

CONCLUSIONS— The FACET did not demonstrate significant differences between fosinopril and amlodipine in the primary outcome measures of lipid profile and glucose metabolism. A greater sBP reduction was observed with amlodipine. Despite this blood pressure difference, patients randomized to fosinopril were about 50% less likely to experience major cardiovascular events, a secondary outcome, than those randomized to amlodipine. These findings illustrate again the limitations of blood pressure lowering as a surrogate marker of clinical efficacy of antihypertensive therapy.

No significant differences were found between fosinopril and amlodipine in absolute values or changes in biochemical

measures. These findings are in agreement with a recent study that compared cilazapril with amlodipine in patients with NIDDM (9). Although the interpretation of changes compared with baseline is limited by lack of a placebo reference group, the present results indicate that both fosinopril and amlodipine may favorably affect fasting serum glucose, plasma insulin levels, HDL cholesterol, and urinary protein excretion. These findings are in agreement with other studies conducted in patients with hypertension, renal dysfunction, or NIDDM (2–4,15). Some trials have shown that ACE inhibitors and amlodipine tend to decrease total serum cholesterol and triglycerides (3–7). However, this association was not seen in the FACET.

A plausible explanation for the greater decrease in sBP found in the amlodipine group compared with the fosinopril group is that, to reduce side effects, amlodipine was given in the evening and fosinopril in the morning. Therefore, because blood pressure was always measured in the morning and both drugs are long-acting agents (16,17), the time of the blood pressure measurement was likely to be close to the peak effect of amlodipine and to the trough effect of fosinopril. Alternative explanations are that the relative dose of amlodipine was greater than that of fosinopril, or that amlodipine was more effective than fosinopril in lowering blood pressure. In some studies, calcium antagonists tended to achieve a greater blood pressure reduction than ACE inhibitors (10,15,18).

To our knowledge, this is the first randomized trial comparing major clinical events in NIDDM patients receiving an ACE inhibitor or a long-acting calcium antagonist for hypertension. The reduction in risk of major vascular events in patients randomized to fosinopril compared with amlodipine was statistically significant and was consistent when all prespecified events were included. Such an effect remained unchanged in analyses adjusted for potential baseline confounders, in analyses according to treatment given after randomization, and in worst-case scenario analyses that account for patients lost to follow-up. Follow-up and ascertainment of events was virtually complete in both groups, and the prospectively defined events were adjudicated according to objective criteria by an independent blinded committee. Nonetheless, these results should be interpreted with caution. This trial was not designed and powered to assess a difference between the two treatments in vascular events. Additional methodological limitations are the open-label and single-site design of the study and the 6-month interval of the follow-up visits. The intriguing findings of FACET on vascular events need to be confirmed in large prospective long-term trials, such as for example, the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (19).

Recent studies have raised questions about long-term safety of calcium antagonists (20–24). Two observational studies in hypertension (21,22) and one meta-analysis of placebo-controlled trials in coronary heart disease (20) have found excess mortality or occurrence of coronary events with the use of certain short-acting calcium antagonists. One recent case-control study in hypertensive subjects has found an increased risk of coronary events primarily in patients using short-acting calcium antagonists, but only a small nonsignificant increase in those using long-acting formulations (25). In a randomized placebo-controlled trial in patients with severe heart failure, amlodipine did not affect the primary outcome of mortality or hospitalization for heart failure, but it increased the risk of pulmonary edema (25). More recent secondary analyses suggest that the excess risk of adverse events associated with the use of calcium antagonists may be particularly important in diabetic patients (26).

The results of the FACET on vascular events may be due to a special benefit of fosinopril in patients with NIDDM. This

interpretation is suggested by the analyses according to the treatment that was given post randomization. In these analyses, the risk of events was not increased among those receiving fosinopril plus amlodipine, compared with those receiving fosinopril only. About a third of the participants were using the combination treatment of fosinopril plus amlodipine, and as a result, in the intention-to-treat analyses, any treatment effect would be diluted. In crude analyses that compare those who received fosinopril only to those who received amlodipine only, the relative risk of major cardiovascular events was lower and more significant than in intention-to-treat analyses (HR 0.37, 95% CI 0.18–0.77, $P=0.008$ and HR 0.49, 95% CI 0.26–0.95, $P=0.030$, respectively). The findings according to post-randomization treatment may reflect more closely the real-life clinical practice. However, such post hoc analyses should be interpreted with caution because they break the intention-to-treat principle (14).

If fosinopril is truly more effective than amlodipine in preventing major vascular events in NIDDM, what are the potential mechanisms? The present findings are not explained by differences in blood pressure control, diabetes control, renal function, or lipid profile. It is unlikely that the evening versus morning dosage might have impacted on the results of cardiovascular events. Potential sympathetic stimulation with amlodipine might have accounted for the increased risk in cardiovascular events compared with fosinopril (27). However, it has been reported that adrenergic cardiovascular response is reduced in diabetic patients who often have sympathetic neuropathy and consequent regional autonomic denervation (28,29). In theory, ACE inhibitors might be more beneficial than other antihypertensive treatments in diabetic patients. The greater propensity to thrombotic events in people with diabetes has been linked to increased levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (30). Recent evidence has shown that the ACE plays a key role in the activation of PAI-1 (31). It has been shown that ACE inhibitors can suppress the expression of PAI-1 (32) and thus, facilitate fibrinolysis. This mechanism may account for the beneficial effect of fosinopril on both stroke and coronary events.

There is growing evidence that ACE inhibitors prevent major complications in diabetic patients, including those with nephropathy (33), myocardial infarction

(34), or noncomplicated hypertension as shown in the FACET. Secondary analyses in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) have shown that diuretic-based treatment is more effective than placebo in preventing cardiovascular events in both diabetic and nondiabetic patients (1). These new findings in SHEP highlight the primary importance of blood pressure lowering in diabetic hypertensives. However, to optimize treatment, long-term trials comparing active agents are needed to assess which treatment is most effective in preventing major complications. The results of FACET are in agreement with those of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) (35). In both trials, hypertensive patients with diabetes or impaired glucose metabolism who received alternative treatments had a significantly lower risk of cardiovascular events, compared with those who received a calcium antagonist. The FACET shows that both fosinopril and amlodipine effectively lowered blood pressure and had comparable effects on surrogate biochemical measures, but the patients randomized to fosinopril had a significantly lower risk of major vascular events, compared with those randomized to amlodipine.

Acknowledgments— The study drugs, laboratory examination tests, and procedures were part of the patient's regular treatment and follow-up. Data analyses were supported by a grant from Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ. R.P.B. has received grant support from Bristol-Myers Squibb and Pfizer.

We are indebted to Dr. Giuseppe Claps and Dr. Alessio Legramante for adjudicating the events. The study was presented at the American Heart Association 70th Scientific Sessions, Orlando, Florida, 9–12 November 1997.

References

1. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 276:1886–1892, 1996
2. Harano Y, Kageyama A, Hirose J, Asakura Y, Yokota T, Ikebuchi M, Suzuki M, Omae T: Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long-acting Ca-channel-blocker amlodipine in essential hypertension subjects. *Metabolism* 44:315–319, 1995
3. Zehetgruber M, Beckmann R, Gabriel H, Christ G, Binder BR, Huber K: The ACE-inhibitor lisinopril affects plasma insulin levels but not fibrinolytic parameters. *Thromb Res* 83:143–152, 1996
4. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH: Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 43:1108–1113, 1994
5. Letizia C, De Ciocchis A, Cerci S, Coassin S, Fisher H, Tarsitani P, Scavo D: Amlodipine in ambulatory hypertensive patients: humoral and haemodynamic effects. *Int J Clin Pharmacol Res* 3:151–159, 1993
6. Schlueter W, Keilani T, Batlle DC: Metabolic effects of converting enzyme inhibitors: focus on the reduction of cholesterol and lipoprotein(a) by fosinopril. *Am J Cardiol* 72:37H–40H, 1993
7. Keilani T, Schlueter W, Levin B, Batlle DC: Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Intern Med* 18:246–254, 1993
8. Ferrier C, Ferrari P, Weidmann P, Keller U, Beretta Piccoli C, Riesen WF: Swiss hypertension treatment programme with verapamil and/or enalapril in diabetic patients. *Drugs* 44 (Suppl. 1):74–84, 1992
9. Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoi AM, Fioretto P, Nosadini R: Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 45:216–222, 1996
10. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA: Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 122:133–141, 1995
11. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457–481, 1958
12. Cox DR: Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc B* 34:187–220, 1972
13. SPSS: *SPSS Advanced Statistics Reference Guide, release 7.5* Chicago, SPSS, 1997
14. Friedman L, Furberg C, DeMets D: *Fundamentals of Clinical Trials* 3rd ed. St. Louis, MO, Mosby Yearbook, 1996
15. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Emler PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenenberger JA, McDonald R, Lewis CE, Leibson PR, Treatment of Mild Hypertension Study Research Group: Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 270:713–724, 1993
16. Fortini A, Cappelletti C, Cecchi L, Laureano R: Fosinopril in the treatment of hypertension: effects on 24h ambulatory blood pressure and on blood pressure response to exercise. *J Hum Hypertens* 8:469–474, 1994
17. Bainbridge AD, Herlihy O, Meredith PA, Elliott HL: A comparative assessment of

47

A service of the [U.S. National Library of Medicine](#)
and the [National Institutes of Health](#)[My NCBI](#) [\[?\]](#)
[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for [Advanced Search](#)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)Display Show Sort By ☐ All: 1 ☐ Review: 1☐ 1: [Drugs](#). 1998;56 Suppl 2:23-30.[Links](#)**[Pharmacologic importance of the combination atenolol/nifedipine in hypertensive patients]**[\[Article in French\]](#)**Carré A.**

Hôpital Cardiologique, Lille, France.

When used as first-line treatment, any monotherapy selected from one of the main classes of agents for the management of slight to moderate arterial hypertension cannot be expected to have a success rate exceeding 60%. However, this level of efficacy approaches 80% if two classes of antihypertensive drugs with complementary modes of action are combined--a notable example being the combination of a beta-blocker, atenolol 50 mg, and a calcium antagonist, sustained-release nifedipine 20 mg. This fixed combination provides efficacy and tolerability in the treatment of arterial hypertension. Atenolol has beta-adrenolytic properties similar to those of propranolol, the most commonly named comparator drug. Atenolol is a selective beta 1-adrenergic antagonist with negative chronotropic, bathmotropic, dromotropic and inotropic actions. Because of its selectivity, it induces only moderate vasoconstriction. Its cardioselective nature diminishes the risk of bronchospasm, an event commonly induced by this type of drug. Atenolol reduces renin secretion from the renin-angiotensin system and consequently decreases the production of angiotensin II and plasma aldosterone. The renal effects of atenolol are an increase in both diuresis and natriuresis, with a reduction in the renal plasma flow. beta-Adrenergic antagonists in general modify carbohydrate metabolism and may mask the precursor signs of hypoglycaemia. They have a negligible effect upon lipid metabolism and practically no effect on total or high density lipoprotein cholesterol levels. Nifedipine belongs to the class of dihydropyridines. It acts by blocking the influx of calcium ions through the slow channels. Although a potent vasodilating agent, nifedipine does not induce tachycardia or water-sodium retention. The negative inotropic effect observed in vitro has not been reported in humans; the coronary dilatation produced by nifedipine is indisputable, both in unstable angina and exertional or exercise-induced angina. However, its cardioprotective effect remains questionable outside the context of recent-onset atheromatous plaques. Nifedipine increases renal blood flow and is practically devoid of diabetes-inducing factors. The fixed combination of atenolol 50 mg and sustained release nifedipine 20 mg offers a particularly interesting complementary action, the beta-blocker reducing the dihydropyridine-induced activation of the sympathetic nervous system and the latter reducing the vasoconstriction induced by the beta-blocker. Compared with each agent used alone, the pharmacokinetic profiles of atenolol and nifedipine remain unmodified by their administration in the fixed combination.

PMID: 9813739 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related articles[Review](#) [Atenolol/nifedipine combination: efficacy and tolerability of low dose synergistic bitherap [Drugs. 1998][Review](#) [Pharmacology and clinical use of a fixed combination of nifedipine a [Minerva Cardioangiol. 1993][Review](#) Beta-blockers and calcium antagonists in angina pectoris. The potential role of comt [Drugs. 1988][Combined effects of the angiotensin II antagonist candesartan cilexetil \(TCV-116\) a \[Hypertens Res. 1996\]](#)[A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patient \[JAMA. 2003\]](#)

» See reviews... | » See all...

Patient Drug Information[Nifedipine \(Adalat®, Adalat® CC, Afeditab® CR, ...\)](#)
Nifedipine is used to treat high blood pressure and to control chest pain (angina). Nifedipine is in a class of[Atenolol \(Tenormin®, Tenormin® I.V., Tenoretic® as a combination product containing Atenolol and Chlorthalidone\)](#) Atenolol is used alone or in

Source: AHFS Consumer Medication Information

Recent Activity[Turn Off](#) [Clear](#)[\[Pharmacologic importance of the combination atenolol/nifedipine in hypertensive patients\]](#)[Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized](#)[Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension.](#)[The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics](#)[The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics.](#)

» See more...

Display Show Sort By [Write to the Help Desk](#)[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)[Department of Health & Human Services](#)[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

Los ensayos de disolución de comprimidos, y que se describen detalladamente en la parte del capítulo correspondiente a esta forma de dosificación. Igual que ocurre con los ensayos de disgregación, el empleo de dispositivos diseñados para comprimidos plantea algunos problemas. Así, en el método del cesto rotatorio, la galletina puede adherirse al tamiz del fondo del tubo y ocluir algunos de sus orificios; en el método de las paletas, las cápsulas tienden a flotar en la superficie del medio de disolución, haciéndose necesaria su incorporación en un cestillo de malla metálica cerrado que le confiera peso suficiente para mantenerse en el fondo. Habitualmente, se extrae una muestra del medio de disolución al final del tiempo especificado por la farmacopea y se analiza el contenido de fármaco. La cantidad de principio activo cedido a partir de la cápsula no debe ser inferior a la proporción especificada.

En el caso de las cápsulas blandas, cuyo material de relleno es de naturaleza oleosa, ninguno de estos dos dispositivos es adecuado, ya que el aceite flota sobre la superficie del medio y los perfiles de disolución obtenidos no son representativos de la situación real. Para superar este inconveniente algunas farmacopeas incluyen también dispositivos de flujo continuo para llevar a cabo este tipo de ensayo (7ª Ed. PhFX).

Algunas farmacopeas, como la europea y la USP, incluyen ensayos de disolución de cápsulas de "liberación modificada", en los cuales el tiempo de disolución debe adaptarse a las características de la formulación ensayada. Así, por ejemplo la USP XXI presenta dos tipos de cápsulas de fenitoína sódica, una de "rápida" liberación y otra de liberación "prolongada", las cuales pueden diferenciarse por el ensayo de disolución. Así, las primeras deben haber liberado el 85% del principio activo en 30 minutos, mientras que las de liberación prolongada no han de haber cedido más del 40 % a los 30 minutos y tienen que mantenerse liberando el fármaco a los 60 y 120 minutos.

2.2. Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación). La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos por vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o la subcutánea. Asimismo, pueden emplearse para la preparación extemporánea de soluciones. Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción, en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. No obstante, algunos deben disolverse previamente en agua (por ejemplo, los comprimidos efervescentes) o permanecer en la cavidad bucal para ejercer

- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final.

Las etapas previas, utilizadas básicamente en la compresión directa, incluyen únicamente las operaciones de pulverización y mezclado. Un esquema de este método de preparación de comprimidos se recoge en la figura 2.23.

2.2.7. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. El granulado constituye un estado intermedio, no sólo en la fabricación de comprimidos sino también de otras formas farmacéuticas como cápsulas rígidas, sellos y sobres, aunque puede utilizarse como tal.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debido a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes. Un granulado ideal (figura 2.24) contendrá todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta forma la segregación de componentes.
- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo. Además, estas propiedades reducen las fuerzas de fricción y son menores los efectos de carga eléctrica.
- Aumentar las características de compresión de la mezcla. Ello se consigue por la homogénea distribución del aglutinante como película adhesiva en la superficie de las partículas dentro del granulado.
- Favorecer la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- Reducir significativamente la cantidad de polvo que contenga un fármaco de fabricación. La liberación al medio de polvo que contenga un fármaco de gran actividad puede tener graves consecuencias sobre el personal que lo maneja.
- Reducir la higroscopicidad de la mezcla. Los componentes que son ligeramente higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pasta.

ta. La granulación puede minimizar este inconveniente, ya que los gránulos, debido a su tamaño (menor superficie específica), adsorben menor cantidad de humedad, reteniéndola pero manteniendo una buena capacidad de fluencia.

- Mejorar la velocidad de disolución. Los aglutinantes utilizados para la granulación son sustancias hidrofílicas que, en general, facilitan la humectación del producto en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, la velocidad de disolución del fármaco suele incrementarse.
- Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir.

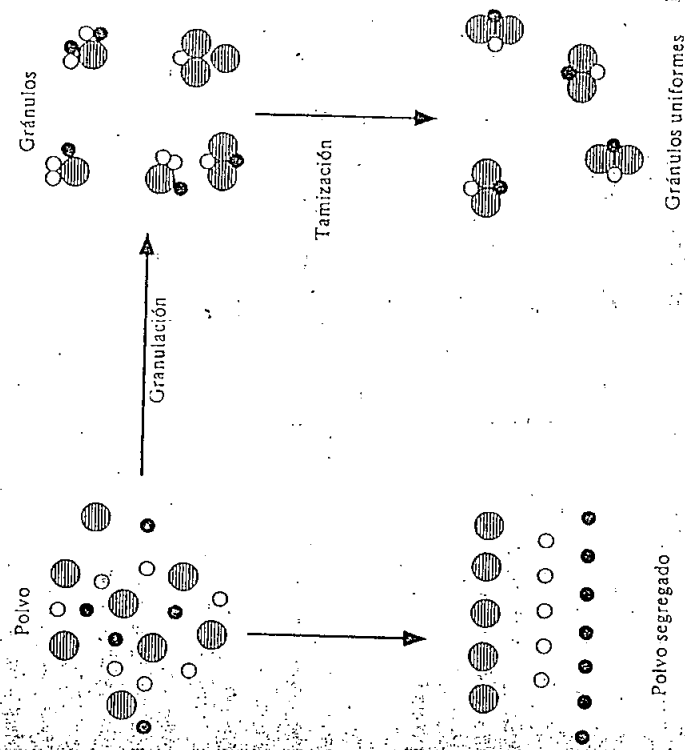


FIGURA 2.24. Esquema ilustrativo de la granulación como medio de prevenir la segregación.

Previamente a la granulación deben realizarse operaciones de pulverización y mezclado de los polvos, el cual debe efectuarse en diferentes etapas. Cuando se pretende a mezclar los componentes en forma de polvos para su posterior granulación o compresión se utilizan mezcladores energéticos, con intensa acción convectiva como son los de cinta o de doble sigma (figura 2.25 a y b). Una vez obtenido el granulado, deberá mezclarse con los disgregantes y lubricantes en polvo. En este caso, si se emplean mezcladores energéticos se destruirán

muchos gránulos y se generará, inadecuadamente, una cierta cantidad de finos. En este segundo tipo de mezclado, interesa utilizar equipos sin agitadores interiores, del tipo de los mezcladores de doble cono en "V" o los rotocuboides (figs. 2.25 c y d).

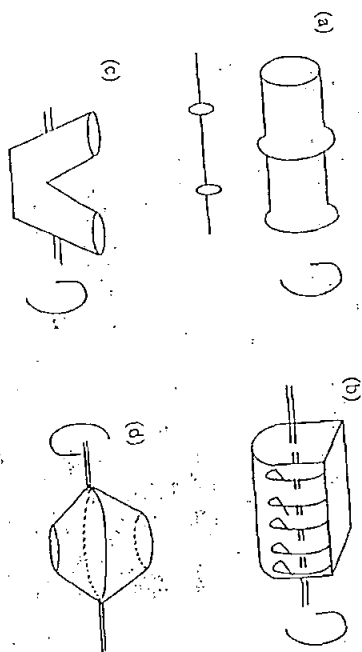


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en "V" y d) rotocuboide.

La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda. Un caso particular de esta última es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más o menos esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben seguirse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se debe realizar el mezclado de los componentes de la fórmula. Posteriormente, se debe pasar a la granulación, que se realiza en un equipo adecuado. Después, se debe proceder a la desecación del granulado, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, se debe realizar la compactación del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes etapas:

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Desecación del granulado.
- Doble tamización.

1.10. PARTE I. FORMAS FARMACÉUTICAS

La *humectación del polvo mezclado* tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. En cualquier caso, para garantizar una humectación homogénea de la masa, la adición debe realizarse mediante atomización. Aunque el aumento de tamaño de las partículas al aglomerarse tiene lugar fundamentalmente por acción de la película de agente aglutinante formada sobre ellas, a ello también puede contribuir otro segundo mecanismo si las partículas sólidas son solubles en el solvente de granulación. En este caso se produce una disolución parcial que da lugar a un solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una recristalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.

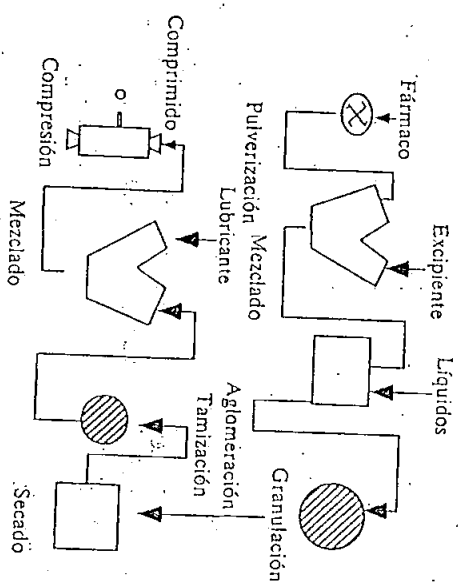


FIGURA 2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un gránulo (granulación húmeda).

La humectación del polvo se lleva a cabo utilizando equipos de amasado, el recogido en la figura 2.27, donde se representa el esquema de un mezclador utilizado en este proceso.

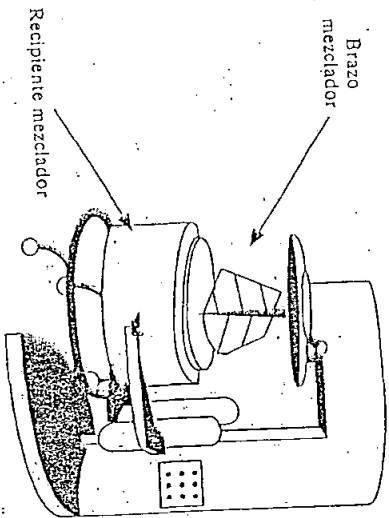


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa húmeda a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños granos que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño del comprimido; se dispone de tablas que permiten la elección del tamiz apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la contaminación de los granos con iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación se realiza mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa húmeda a pasar a través de un tamiz semicilíndrico (figura 2.28), dando lugar a gránulos de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa húmeda es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con los rotadores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo a las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, velocidad de rotación u oscilaciones, etc.

55

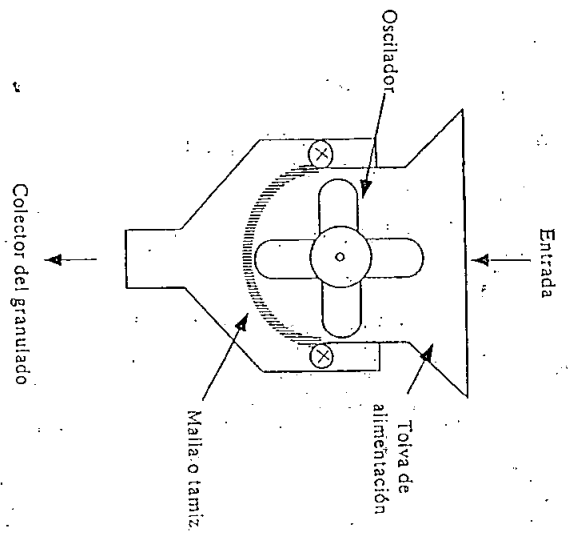


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *deseccación* con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una desecación profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moheado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la desecación del granulado. El secado en estufas o armarios de desecación se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado, debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

ta. La granulación puede minimizar este inconveniente, ya que los granulos, debido a su tamaño (menor superficie específica), adsorben menor cantidad de humedad, reteniéndola, pero manteniendo una buena capacidad de fluencia.

- Mejorar la velocidad de disolución. Los aglutinantes utilizados para la granulación son sustancias hidrofílicas que, en general, facilitan la humectación del producto en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, la velocidad de disolución del fármaco suele incrementarse.
- Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir.

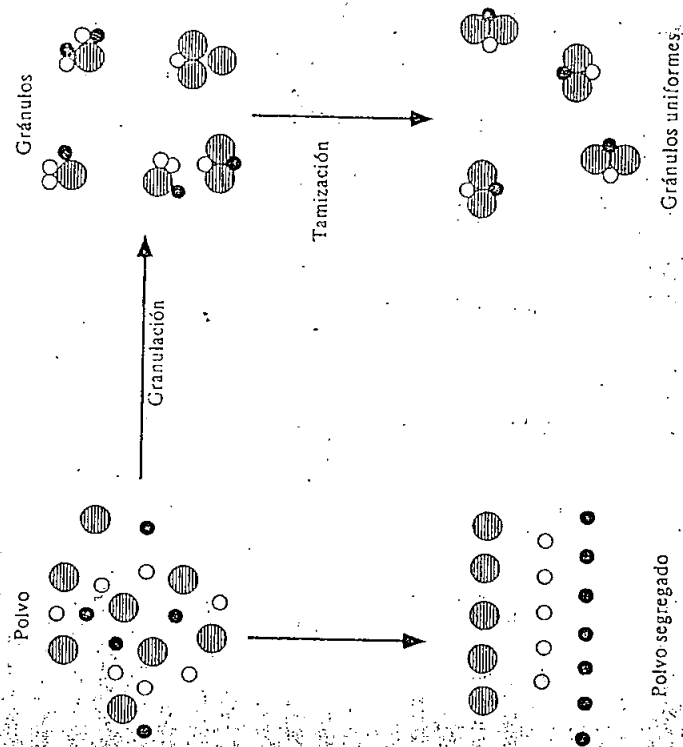


FIGURA 2-24. Esquema ilustrativo de la granulación como medio de prevenir la segregación.

Previamente a la granulación deben realizarse operaciones de pulverización y mezclado de los polvos, el cual debe efectuarse en diferentes etapas. Cuando se procede a mezclar los componentes en forma de polvos para su posterior granulación o compresión se utilizan mezcladores energéticos, con intensa acción convecciva, como son los de cinta o de doble sigma (figura 2-25 a y b).

Una vez obtenido el granulado, deberá mezclarse con los disgregantes y lubricantes en polvo. En este caso, si se emplean mezcladores energéticos se destruirán

muchos gránulos y se generará, inadecuadamente, una cierta cantidad de fino. En este segundo tipo de mezclado, interesa utilizar equipos sin agitadores interiores, del tipo de los mezcladores de doble cono en "V" o los rotocuboides (2.25 c y d).

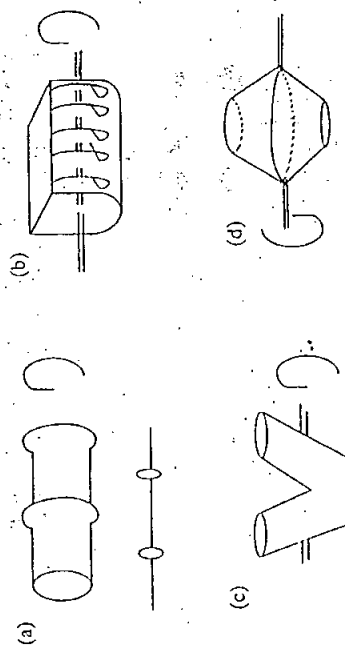


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en "V" y d) rotocuboide.

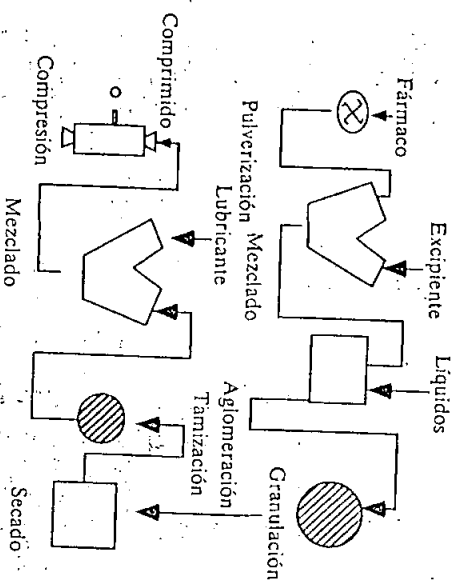
La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más o menos esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben realizarse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado con los excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la formación del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes fases:

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Desecación del granulado.
- Doble tamización.

La *humectación del polvo mezclado* tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. En cualquier caso, para garantizar una humectación homogénea de la masa, la adición debe realizarse mediante atomización. Aunque el aumento de tamaño de las partículas al aglomerarse tiene lugar fundamentalmente por acción de la película de agente aglutinante formada sobre ellas, a ello también puede contribuir otro segundo mecanismo si las partículas sólidas son solubles en el solvente de granulación. En este caso se produce una disolución parcial que da lugar a una solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una recristalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.



GUÍA 2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación húmeda).

La humectación del polvo se lleva a cabo utilizando equipos de amasado el recogido en la figura 2.27, donde se representa el esquema de un mezclador utilizado en este proceso.

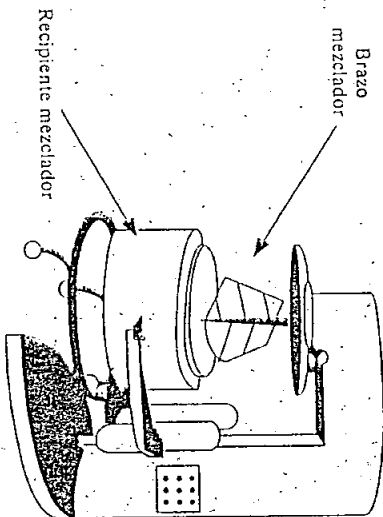


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada (tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños granos que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño del comprimido; se dispone de tablas que permiten la elección del tamiz más apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la contaminación de los granos con iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación se realiza mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas curvas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa humectada a pasar a través de un tamiz semicilíndrico (figura 2.28), dando lugar a gránulos de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa humectada es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado obtenido suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con los granuladores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, potencia, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

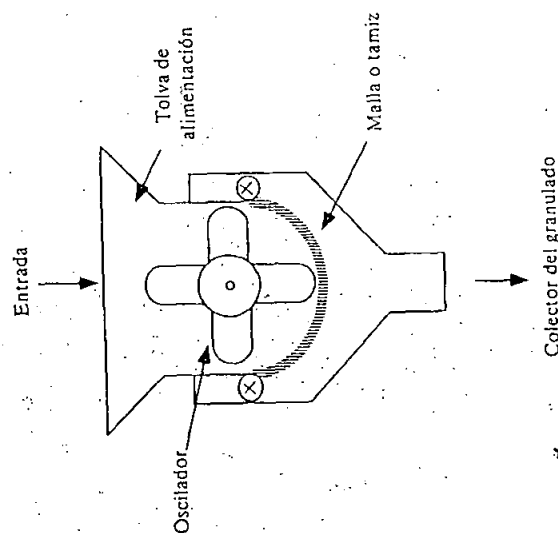


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *dsecación* con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una *dsecación* profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moheado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la *dsecación* del granulado. El secado en estufas o armarios de *dsecación* se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado; debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

Un método alternativo para secar el granulado es la utilización de equipos de fluido, los cuales son mucho más rápidos y consiguen mantener separadas las cúmulas del granulado durante el proceso de secado, reduciéndose los problemas de migración y de migración intergranular del sólido. Otros sistemas de desecación son las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vacío y las microondas.

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una *doblazón* para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de molienda para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se consigue con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más adecuado para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la pérdida de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediendo a continuación, a su compresión.

Los métodos convencionales de granulación presentan el inconveniente de incluir varias etapas independientes para su realización. Por ello, se han desarrollado métodos alternativos de granulación húmeda capaces de realizar el granulado en una única etapa.

Uno de los métodos desarrollados es la *granulación por atomización* (Drier), en la que los componentes de la fórmula (diluantes, aglutinantes, etc.) se suspenden en un vehículo adecuado a su naturaleza. Los sólidos suspendidos en un 50 a un 60% de la suspensión y se mantienen en constante agitación para asegurar una distribución homogénea. La suspensión se bombea mediante un sistema de atomización a una cámara donde circula una corriente de aire caliente. El calor elimina el disolvente y los sólidos caen al fondo de la cámara en forma de un granulado seco y esférico, cuyo diámetro (10-250 μm) dependerá del flujo y la velocidad de atomización. La principal ventaja del proceso es la corta duración del secado y, en consecuencia, la mínima exposición del producto a la acción del calor, lo que hace el método adecuado para productos sensibles a este factor. Este sistema se obtienen granulados porosos de forma esférica que tienen muchas propiedades de flujo. Una de sus principales aplicaciones es la elaboración de los denominados "excipientes universales", útiles tras la incorporación del principio activo, y los lubricantes para la compresión directa. No obstante, si el fármaco es estable a la temperatura y en los solventes utilizados, puede obtenerse el granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

La *técnica del lecho fluido*, descrita por Wustler, para el mezclado, la desecación y el recubrimiento de comprimidos, tiene aplicación también en la granulación.

humeda en una sola etapa. Los componentes, incluido el principio activo, en forma de polvo fino, se suspenden en una corriente de aire dentro de un cilindro columna cónica, produciéndose el mezclado. A continuación, se atomiza una solución adhesiva en la misma corriente de aire, de forma que el aglutinante agrega las partículas mientras se evapora el solvente. En ocasiones, el fármaco puede adicionarse junto con la solución aglutinante, aunque es más frecuente su incorporación en polvo con el resto de los componentes. Los parámetros que afectan a la calidad del granulado obtenido incluyen variables tales como la concentración y tipo de aglutinante utilizado, el líquido de granulación, la velocidad y temperatura del aire que fluidifica el lecho de partículas y la presión utilizada para atomizar el líquido de granulación. La figura 2.29 recoge un esquema de un equipo de lecho fluido para la obtención de granulados.

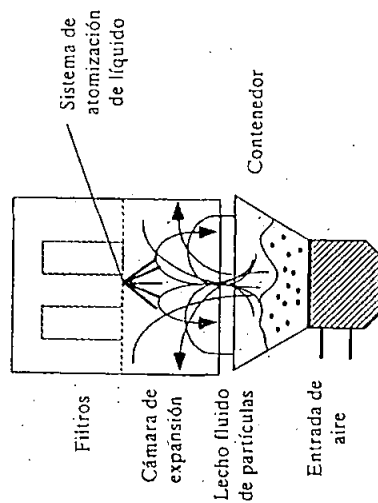


FIGURA 2.29. Granulador de lecho fluido.

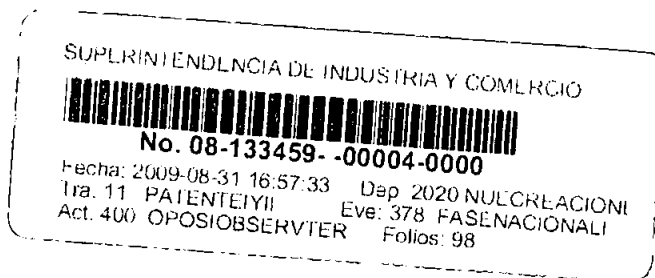
Este método dinámico, a pesar de sus indudables ventajas respecto a los métodos tradicionales, especialmente en lo que se refiere al tiempo de duración del proceso y la temperatura utilizada, presenta algunas limitaciones derivadas del efecto abrasivo debido al constante roce interparticular, la aparición de cargas electrostáticas y el continuo contacto de los componentes con el aire, lo cual en unos casos puede afectar a su estabilidad. No obstante, esta última limitación se ha evitado utilizando algún otro tipo de gas inerte en lugar del aire. Se han diseñado otros tipos de granuladores progresivos, como son los de paleta de los que hay numerosos modelos. Por ejemplo, los granuladores/mezcladores de alta velocidad (Diosna, Fielder), inicialmente diseñados sólo como mezcladores, están constituidos por un recipiente que contiene un eje central con tres paletas adosadas que se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 64,061
FECHA : AGOSTO 31 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53447052	28/08/2009	1,391,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	131120872	28/08/2009	574,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. PRESENTADO	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. _____

Los procedimientos más utilizados en la pelletización son la agitación rotatoria, la compactación, el recubrimiento y la encapsulación.

Uno de los equipos más habituales para la obtención de *pellets* es el granulador de Freund, que constituye el prototipo de los granuladores rotatorios, y en el que el polvo mezclado se añade a un recipiente donde se humecta con el solvente de granulación (figura 2.31). La base del recipiente es un disco rotatorio que gira a alta velocidad, de forma que la fuerza centrífuga obliga a mantener la masa humectada en los bordes del rotor, mientras las paredes estáticas del recipiente provocan la rotación y posterior redondeamiento de la masa para formar *pellets* de forma más o menos esférica. Posteriormente, los *pellets* se secan, en el mismo recipiente, mediante la entrada de aire caliente. Esta técnica también permite recubrirlos mediante la atomización del líquido de recubrimiento sobre los *pellets* en movimiento.

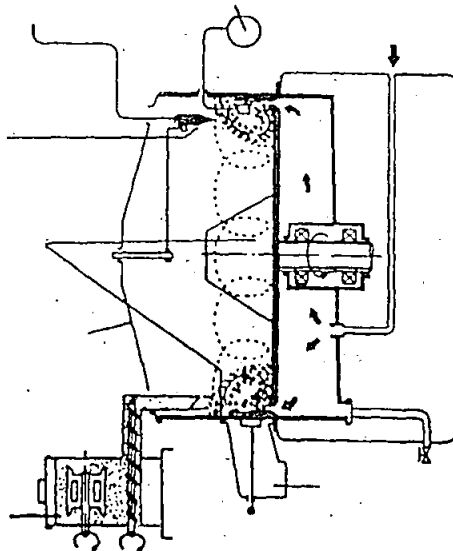


FIGURA 2.31. Esquema de un granulador de Freund utilizado para la pelletización.

Otros sistemas empleados en la pelletización incluyen la extrusión/esferonización, un esquema de cuyo proceso se recoge en la figura 2.32 y la desecación y congelación por atomización.

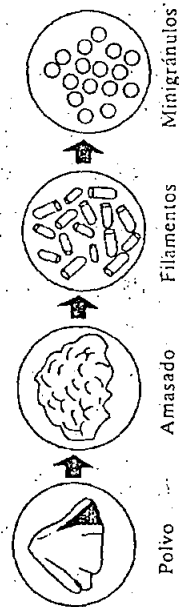


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de un proceso de extrusión/esferonización.

C) Granulación por vía seca

Cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, no se usan temperaturas altas durante el secado o son excesivamente solubles en los líquidos de humectación utilizados, y si, además, poseen suficientes propiedades cohesivas, se recurre a la vía seca para formar el granulado. Este método, conocido también con el nombre de "granulación por doble compresión", no es muy utilizado y comprende dos etapas: la compresión y el triturado-tamizado. Un esbozo de este procedimiento se recoge en la figura 2.33.

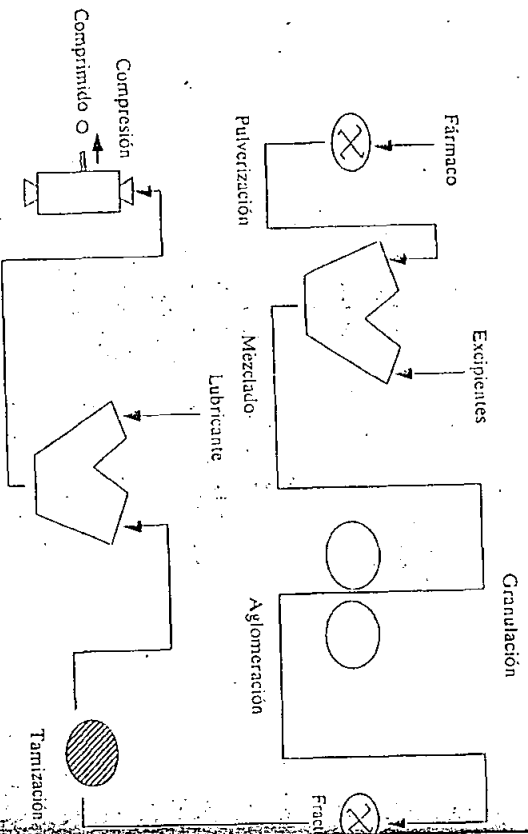


FIGURA 2.33. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación por doble compresión).

Las dos técnicas, más importantes para realizar este tipo de granulación, son la granulación por rodillos, o *slugging*, y la compactación por rodillos. En el briquetado se comprime directamente el polvo constituido por la mezcla del componente activo con el diluyente (si lo requiere) y parte del lubricante, de los cuales al menos uno debe tener propiedades cohesivas. Si no es así, puede adicionarse un aglutinante seco, del tipo de la polivinilpirrolidona. La obtención de las briquetas se realiza mediante máquinas de comprimir excéntricas, que permiten alcanzar presiones elevadas ($10\text{--}20\text{ kN/cm}^2$), equipadas con un juego de matrices de gran diámetro ($2.2\text{--}2.5\text{ cm}$), que producen zonas planas. El material en polvo contiene una gran cantidad de aire, expulso durante el proceso de compresión.

8 PARTE I. FORMAS FARMACÉUTICAS

en el proceso de compresión. Cuanto más tiempo se deja que este aire escape, mejores serán las características de la briqueta, o *slug*. Posteriormente, las briquetas se fracturan en un molino de comminación para obtener el granulado, el cual deberá someterse a una doble tamización para conseguir una uniformidad de tamaño.

El rendimiento de la operación se incrementa cuando se usa el método de compactación. En esta técnica, el polvo que se ha de densificar es forzado, mediante un cilindro sin fin, a pasar entre unos rodillos de acero que giran en sentido inverso sometiendo al producto a gran presión, lo que promueve la compactación y facilita la eliminación del aire interpuesto. De esta forma se obtiene una placa comprimida de gran dureza que se fractura posteriormente, mediante un molino triturador que dará lugar a un granulado uniforme de pequeño tamaño. Entre los molinos compactados, es disponibles, destaca por su utilidad y rendimiento el Chilsonator, un esquema del cual se recoge en la figura 2.34.

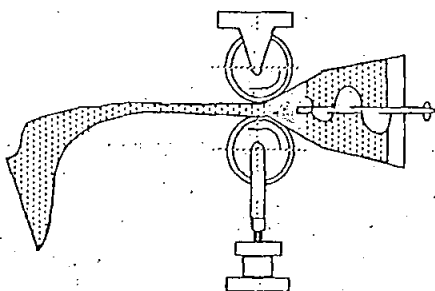


FIGURA 2.34. Esquema de un compactador Chilsonator.

A pesar de las ventajas derivadas de la simplicidad del proceso, que evita la compactación y la posterior desecación, en la granulación por vía seca se produce una cantidad de polvo y finos que deben ser reciclados. Por otra parte, a veces, las lesiones excesivas requeridas para conseguir la cohesión de ciertos materiales prolongan el tiempo de disolución.

Mecanismos de unión entre partículas para formar gránulos o pellets

Durante los procesos de granulación o pelletización deben formarse uniones entre las partículas del polvo lo suficientemente fuertes como para evitar su rup-

tura y mantener; durante las siguientes operaciones y manipulaciones a las que se someterá, la integridad del granulado o los *pellets* formados. A continuación se describen los mecanismos más importantes responsables de la unión entre partículas del polvo.

— *Fuerzas de adhesión y cohesión por acción de películas líquidas inmóviles.* La humedad presente en el polvo forma una fina capa inmóvil que reduce la distancia entre las partículas y aumenta el área de contacto entre ellas. En consecuencia, las fuerzas de unión interparticulares, tales como las de Van der Waals, que son proporcionales al diámetro de la partícula y inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia de separación, aumentan considerablemente. Este tipo de fuerzas tiene especial importancia en los granulados obtenidos por vía seca, ya que, al someter la masa a presión, incrementa el contacto entre las capas de adsorción, con lo que disminuye la distancia interparticular y aumenta su contribución a la cohesión final del granulado.

— *Fuerzas interfaciales y presión capilar por acción de películas líquidas móviles.* Durante la granulación y pelletización por vía húmeda se adiciona un líquido que forma también películas móviles que rodean las partículas. La figura 2.35 muestra las diferentes formas de distribución del agua entre las partículas, propuestas por Conway-Jones (1962).

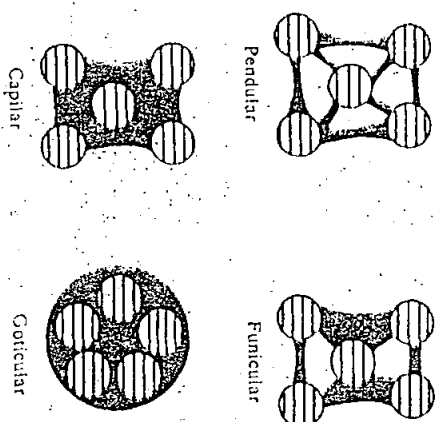


FIGURA 2.35. Distribución de las películas móviles de agua entre las partículas.

Estos puntos de unión húmedos son estructuras temporales que se destruyen al secarse el granulado húmedo, ya que éste será posteriormente secado. Sin embargo,

tituyen la base de los puentes sólidos formados por los aglutinantes presentes o por los materiales que se disuelven en el líquido de granulación.

— *Puentes sólidos.* Pueden formarse por fusión parcial de algún componente endurecimiento o consolidación de los aglutinantes o bien por la cristalización de sustancias disueltas en el líquido de granulación. El segundo mecanismo es el más frecuente cuando se incluye un aglutinante en el solvente de humectación, ya que al proceder al secado, y una vez formados los puentes líquidos mencionados anteriormente, el aglutinante se endurece o cristaliza formando puentes sólidos que unen las partículas. Por otra parte, el solvente usado para granular puede disolver parcialmente algunos componentes de la formulación, que, cuando se procede al secado, da lugar a la cristalización, contribuyendo también a la unión entre partículas. Un ejemplo ilustrativo de esta situación es la adición de sacarosa en seco y la posterior humectación de la mezcla con agua.

El tamaño de los cristales que forman los puentes sólidos está influenciado por la velocidad de secado del granulado. En este sentido, es importante procurar que el principio activo no se disuelva en el líquido de granulación y luego recristalice; pues, si el tamaño de los cristales formados es mayor que el que presentaba el fármaco en su incorporación inicial a la formulación, se puede modificar su velocidad de disolución.

— *Fuerzas atractivas entre partículas sólidas.* Existen dos tipos de fuerzas atractivas entre partículas que pueden actuar en ausencia de puentes líquidos y sólidos formados por los aglutinantes: las fuerzas electrostáticas, las cuales contribuyen de forma importante en la integridad del granulado final, y las fuerzas de Van der Waals, que son aproximadamente cuatro veces más fuertes que las primeras y responsables de la cohesión en los granulados obtenidos por vía seca. La magnitud de estas fuerzas se incrementa cuando la distancia entre superficies adyacentes disminuye, lo cual se consigue mediante la compactación o presión aplicada en este tipo de granulación.

E) Mecanismos de formación de granulados y pellets

La formación y crecimiento de gránulos y *pellets* puede ocurrir de diferentes formas, dependiendo del tipo de equipo utilizado y el procedimiento seleccionado. Los principales mecanismos propuestos para su formación son la nucleación, la coalescencia, el recubrimiento y la transferencia por abrasión.

La *nucleación* se produce como consecuencia del contacto o adhesión entre partículas, debido a la formación de puentes líquidos, lo cual lleva a formar un núcleo aire-líquido-sólido.

La *coalescencia* es un mecanismo de crecimiento de los núcleos para formar partículas de mayor tamaño, consecuencia de la colisión aleatoria de los mismos. Para ello, se precisa un ligero exceso de humedad superficial.

El *recubrimiento* se consigue mediante la adición sucesiva de material húmedo sobre los núcleos ya formados. En general, la velocidad de crecimiento es lenta.

El aumento del tamaño del granulado o de los *pellets* mediante *transferencia por abrasión* consiste en el intercambio de material de unas partículas a otras, sin ninguna preferencia. La figura 2.36 representa, de forma esquemática, los diferentes mecanismos de formación y crecimiento de partículas de granulado y

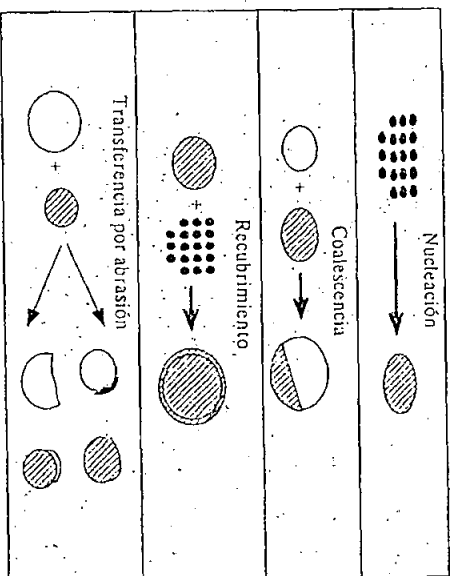


FIGURA 2.36. Mecanismos de formación y crecimiento del granulado y los pellets.

F) Control de granulos y pellets

El granulado y los *pellets*, como caso particular de aquél, deben ser sometidos a una serie de ensayos cuya finalidad es comprobar que reúnen las características adecuadas para su posterior compresión. Entre las propiedades que deben controlarse, además de la uniformidad en el contenido en principio activo, cabe destacar la forma y el tamaño, la densidad, la porosidad, la dureza y friabilidad, la capacidad de flujo, el contenido en humedad y la capacidad de compresión.

El tamaño de las partículas del granulado y su distribución pueden determinarse por diferentes métodos, el más utilizado de los cuales es la tamización con equipos de tamices vibratorios o en los que el granulado es impulsado por la fuerza del aire. Debe prestarse atención a las condiciones de la tamización, ya que pueden requerirse condiciones especiales para algunos productos debido a su naturaleza, electricidad estática, etc.

El tamaño de las partículas del granulado debe ser homogéneo, de manera que su dispersión sea la más pequeña posible y esté comprendida en unos márgenes relativamente estrechos. La proporción de finos, que generalmente están

idos por partículas de tamaño inferior a 100 μm , tiene gran importancia debido a su influencia negativa sobre las propiedades de flujo, aunque en los granulados la compresión interesa que exista una cierta proporción de finos para asegurar un llenado más homogéneo de la matriz. En cualquier caso, el tamaño de las partículas suele presentar una distribución logarítmico-normal, aunque pueden aplicarse otro tipo de funciones de distribución.

La forma es otra característica esencial de las partículas del granulado, en especial cuando van a destinarse a la compresión, debido a su influencia sobre diferentes propiedades del granulado, particularmente su capacidad de flujo. Interesante que las partículas tengan una forma regular y homogénea, habitualmente redondeada o alargada, que pueden comprobarse a simple vista o bien mediante equipos ópticos adecuados.

La densidad aparente de un granulado se define como la relación existente entre una cantidad determinada del mismo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad. El volumen del granulado viene determinado, fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas, las películas que las rodean (gases) y la presencia de cargas electrostáticas. Con el tiempo, y debido a las vibraciones a que se ve sometido durante su procesamiento y transporte, el volumen puede modificarse significativamente; por ello, debe realizarse una prueba que determine la relación entre los volúmenes del granulado aireado y vibrado, con objeto de prevenir modificaciones importantes en el volumen, lo que reviste especial importancia en el momento de seleccionar la capacidad de la matriz que debe ser llenada para la compresión.

La figura 2.37 muestra un dispositivo mecánico, denominado volumenómetro de asentamiento, que se utiliza para medir el cambio de volumen que experimenta el granulado cuando disminuyen los espacios vacíos y se produce su asentamiento. Para ello, se somete el granulado contenido en la probeta graduada a una vibración mecánica por medio de un motor que rota a velocidad constante, hasta conseguir que el volumen se mantenga sin cambios. La densidad del granulado se incrementa desde un valor inicial (D_i: densidad del granulado vertido o aireado) hasta un valor final (D_f: densidad del granulado vibrado o consolidado).

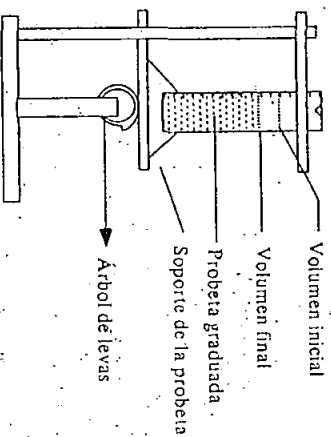


FIGURA 2.37. Esquema de un volumenómetro de asentamiento.

La relación D_f/D_o , conocida como índice de Hausner, está relacionada con la fricción interparticular y, como tal, puede utilizarse para predecir las propiedades de flujo del granulado, habiéndose demostrado que cuando la fricción interparticular es baja, como por ejemplo en los granulados esféricos de tamaño medio, la relación es próxima a 1,2, mientras que cuando los gránulos son de menor tamaño, más cohesivos y, por tanto, con menor flujo, el índice de Hausner presenta valores mayores de 1,6. Otro índice que expresa la capacidad de asentamiento es el I_p puesto por Carr (16), estrechamente relacionado también con la capacidad de flujo del granulado, y definido mediante la siguiente relación:

$$I_p = \frac{D_f - D_o}{D_f} \times 100$$

La porosidad es un parámetro estructural de gran importancia, ya que condiciona la velocidad y magnitud de la dispersión de los gránulos en un medio acuoso y, por tanto, influye en la velocidad de disolución. Además, condiciona otras propiedades relacionadas con la fragmentación y la integridad del granulado. La porosidad se define como la proporción de volumen ocupado por espacios vacíos del granulado y se expresa en porcentaje:

$$\text{Porosidad} = \frac{\text{Volumen de los poros}}{\text{Volumen aparente}} \times 100$$

Puede determinarse con un porosímetro de mercurio, en cuyo caso debe considerarse que la presión ejercida y las dimensiones de los poros condicionan la mayor o menor penetración del mercurio en los mismos. También puede recurrirse a la adsorción de un gas neutro (nitrógeno, argón, etc.), determinándose la cantidad de gas necesaria para formar una capa monomolecular uniforme sobre las partículas.

Respecto a la *resistencia a la rotura* del granulado, es necesario que las partículas del mismo sean suficientemente resistentes para mantener su integridad al reverter al estado de polvo durante las operaciones sucesivas de manipulación y transporte que va a experimentar hasta su transformación en comprimido. Se pueden hacer medidas directas de resistencia a la fractura mediante pruebas de compresión, impacto, abrasión, atricción e incluso disolución. La velocidad y el método de aplicación de la fuerza deben estar estrechamente controlados y, no obstante, a menos que las partículas del granulado presenten una forma similar, un estrecho margen de tamaño, se obtendrá una gran dispersión en los valores de resistencia a la fractura.

La *friabilidad* del granulado puede determinarse por agitación de una muestra del mismo durante un tiempo determinado, en un envase cerrado, seguido de un nuevo control de su granulometría por tamización. Este test proporciona un

ante información sobre el tipo de mezclador que podrá ser utilizado posteriormente para la adición de los lubricantes u otros componentes, en la etapa previa a la compresión.

El ángulo de reposo (γ) constituye, junto con la densidad, una de las medidas más habituales para conocer la *capacidad de flujo* del granulado y se determina midiendo el ángulo de la pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se vierte libremente el granulado. La figura 2.38 presenta algunas de las formas más comunes de caracterizar este parámetro.

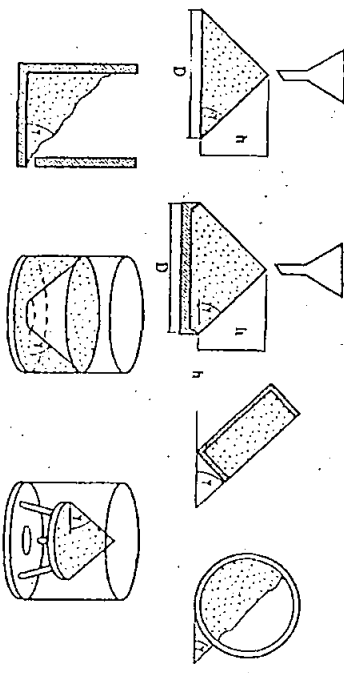


FIGURA 2.38. Formas de determinar el ángulo de reposo.

Cuanto más aplanado sea el cono, es decir, cuanto menor sea el ángulo que forma su generatriz con la horizontal, tanto mejores serán las propiedades fluyentes del granulado. El ángulo de vertido se obtiene a partir de la siguiente expresión:

$$\operatorname{tg} \gamma = h/r$$

[2.5] [2.5]

donde h es la altura del cono formado por el granulado (valor medio de varias medidas), r , el radio de la base del cono. El flujo libre del granulado no sólo depende de la fuerza gravitacional a que está sometido, sino que también influyen sobre él las fuerzas derivadas de la fricción interparticular, por lo que existe una estrecha relación entre ángulo de reposo, flujo y forma de la partícula. En general, se establece que los granulados con un ángulo de vertido menor de 30° fluyen fácilmente; si el ángulo de vertido está comprendido entre 30° y 50° el flujo es difícil, y si el ángulo es mayor de 50° no hay flujo libre. La figura 2.39 representa la relación entre el índice de Carr, definido previamente en función de las densidades del granulado vertido y vibrado, y el ángulo de reposo, los cuales reflejan la capacidad de flujo de un lecho de partículas.

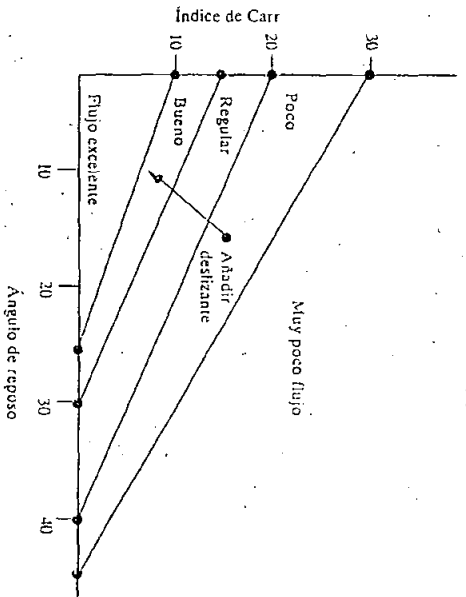


FIGURA 2.39. Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo para diferentes comportamientos reológicos de los lechos de partículas.

En cuanto al *contenido en humedad*, la humedad residual del granulado, importancia, fundamentalmente por su influencia sobre las características de flujo, compresión y consolidación del granulado. Además, también puede afectar significativamente la estabilidad química de algunos fármacos. La pérdida del soporte por sequedad se determina mediante métodos gravimétricos; la forma más frecuente es la utilización de una balanza de plato que lleva incorporada una lámpara de rayos infrarrojos para proceder al secado de la muestra. Si se requieren datos más exactos, se puede recurrir a la técnica de Karl-Fisher.

La determinación de la *capacidad de compresión* tiene como objeto conocer el granulado obtenido es apto para ser comprimido. Una vez sometido a diferentes fuerzas de compresión, el granulado puede experimentar deformación elástica (recupera el volumen inicial cuando cesa la presión que lo comprime) plástica (da deformado cuando cesa la presión que lo comprime). Si bien es cierto que el material que va a comprimirse debe ser fundamentalmente plástico, es decir, capacidad de deformación permanente, también puede presentar un cierto grado de fragmentabilidad y no debe tener capacidad para adherirse a los punzones empleados para someter el granulado a la fuerza de compresión (esto se evita mediante la adición de lubricantes).

Las propiedades de compresión del granulado, es decir, la elasticidad, plasticidad, fragmentabilidad y capacidad para adherirse a los punzones, se determinan mediante la formación de comprimidos, utilizando diferentes tiempos de aplicación de fuerza y de mezclado con el lubricante. La interpretación de los resultados obtenidos midiendo la dureza o resistencia a la fractura de los diferentes comprimidos obtenidos, permite establecer las características de compresión del granulado.

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. *Comprímodos especiales*

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

A) *Comprímodos sublinguales y bucales*

Son comprímodos destinados a situarse bajo la lengua (sublinguales) o a permanecer 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 comprímodos bucales deben disolverse con lentitud, para lo cual en su formulación se evita la presencia de agentes disgregantes y se incorporan aglutinantes energicos (gelatina, goma arábica, 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 comprímodos duros. Se pueden administrar de esta forma hormonas como la metiltestosterona, el citrato de oxitocina, la progesterona, antisépticos y antibióticos, etc.

Los comprímodos 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 disueltos. 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 comprímodos sublinguales deben disolverse fácilmente, permitiendo una rápida absorción del fármaco, por lo que para su obtención se emplean bajas fuerzas de compresión y se adota 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 isorefrenalina, el dinitrato de isosorbida, la ketanserina, etc.

Estos tipos de comprimidos se suelen endulzar con azúcar y otros edulcorantes sintéticos de mayor actividad, aromatizándose con aceites esenciales, todo con objeto de mejorar su palatabilidad y evitar que un mal sabor estimule el salivar con el consiguiente riesgo de deglución.

B) *Comprimidos masticables*

Los comprimidos masticables, destinados a ser fragmentados con los dientes posteriormente tragados, constituyen una alternativa en la administración de fármacos en pacientes que plantean dificultades para deglutir los comprimidos ordinarios. Como base diluyente se utiliza normalmente el manitol, ya que tiene una sensación agradable (aproximadamente un 70% del poder edulcorante del azúcar), proporciona sensación de frescor y puede enmascarar sabores desagradables. Además, el hecho de no ser higroscópico le convierte en el excipiente ideal para preparar comprimidos masticables que contengan fármacos sensibles a la humedad. El manitol puede llegar a constituir un 50% del total de la formulación y, en ocasiones, puede sustituirse total o parcialmente por otros edulcorantes como el sorbitol, la dextrosa y la glucosa. Estos comprimidos suelen incorporar, asimismo, un sabor de cacao y otras sustancias aromáticas; no requieren la presencia de disgregantes ya que los dientes realizan la función de desintegración, pero contienen una proporción relativamente alta de aglutinantes. Se preparan por granulación húmeda y utilizando fuerzas de compresión moderadas. Entre los fármacos presentados en esta forma destacan los preparados vitamínicos, los antiácidos, algunos antimicrobianos y antibióticos y el ácido acetilsalicílico.

C) *Comprimidos efervescentes*

Los comprimidos efervescentes son diseñados para conseguir una rápida disolución en agua, con liberación simultánea de dióxido de carbono, previa a su administración. Se preparan por compresión de los componentes activos junto con compuestos de ácidos orgánicos, como el cítrico o el tartárico, y un carbonato, habitualmente bicarbonato sódico, aunque también pueden utilizarse los de potasio, calcio, magnesio o lisina, con el fin de evitar el aporte de sodio. Cuando el comprimido se pone en contacto con agua, se inicia la reacción química entre el bicarbonato y el ácido para formar la sal sódica de este ácido con producción de dióxido de carbono. La reacción es bastante rápida, completándose en un minuto o menos. La efervescencia, además de contribuir a una rápida disgregación, produce una sensación agradable que enmascara el mal sabor de algunos fármacos.

Estos comprimidos pueden prepararse por granulación húmeda o seca media. En el primer caso se procede a la preparación por separado de dos granulaciones que contengan los componentes ácidos y básicos, respectivamente, o bien por el

44 PARTE I: FORMAS FARMACÉUTICAS

do convencional, pero empleando agentes humectantes alcohólicos, como el etanol o el isopropanol, incapaces de desencadenar la reacción de efervescencia. La fusión por calor requiere el mezclado en seco de todos los componentes de la formulación incorporando el ácido cítrico en su forma monohidratada. Los polvos mezclados calientan para liberar el agua de cristalización del ácido cítrico, la cual actúa como agente granulante. Obviamente, para su total disolución, deben emplearse lubricantes solubles, como los polietilenglicoles. Como edulcorante de la formulación se suele utilizar la sacarina, ya que el azúcar es higroscópico y confiere un volumen elevado al comprimido. En general, se formulan como comprimidos efervescentes analgésicos, descongestivos, antihistamínicos, suplementos de potasio y antiácidos. Dado que este tipo de comprimidos es muy sensible a la humedad atmosférica, deben tomarse precauciones en su acondicionamiento y envasado; se recurre casi a los tubos metálicos con tapa de plástico que incorpora sustancias desecantes habitualmente gel de sílice, o al envasado individual en *blisters* de aluminio y plástico termosellados que garanticen la hermeticidad.

El ensayo de disgregación, para este tipo de comprimidos, exige la disgregación total, previa liberación de burbujas, al cabo de cinco minutos de situar el comprimido en un vaso de precipitado que contenga 200 ml de agua a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La operación debe repetirse con seis unidades.

D) Comprimidos multicapa

Un comprimido multicapa está constituido por diferentes granulados, dispuestos uno sobre otro en varias capas paralelas obtenidas por precompresión; el conjunto es sometido a una compresión final para dar lugar a un comprimido estratificado. Se utilizan para incorporar en un mismo comprimido sustancias incompatibles física o químicamente, como por ejemplo el clorhidrato de fenilefrina y el ácido ascórbico mezclados con paracetamol, o bien para producir formas de acción prolongada. Para producir este tipo de comprimidos se requieren máquinas de comprimidos especiales, ya descritas en el apartado 2.2.8.

E) Comprimidos vaginales

Los comprimidos vaginales están destinados a disolverse y liberar lentamente el principio activo en la cavidad vaginal. Su forma suele ser ovoidea para facilitar su inserción en la vagina. Están ideados para ejercer bien una acción local sobre la mucosa, fundamentalmente en el tratamiento de infecciones con agentes antibacterianos, antifúngicos, antisépticos o astringentes, o bien una acción sistémica, como en el caso de los esteroides. En su formulación deben utilizarse exclusivamente excipientes solubles, como la glucosa y la lactosa, por ejemplo, y para evitar la destrucción de la flora bacteriana, deben tamponarse a un pH ácido próximo al fisiológico.

F) *Comprimidos de implantación*

Los comprimidos de implantación están diseñados para ser depositados en la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto puede ir desde un mes y un año); deben, pues, presentar bajas velocidades de disolución y disolución en los fluidos tisulares. Ello se consigue, utilizando una combinación de compresión o recurriendo a la fusión conjunta del principio activo con ciertos coadyuvantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilénóxico 6000). En general, si es posible, se prefiere su fabricación sin la adición de excipientes; los comprimidos de implantación son un reducido tamaño (2-3 mm de diámetro), la administración en condiciones de asepsia y el envasado en recipientes estériles. La administración de este tipo de comprimidos debe realizarse mediante técnicas que 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 los tubos de silicona de difusión controlada. No obstante, aunque su empleo está típicamente 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 una manera que se alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis del fármaco en los líquidos gastrointestinales; y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos se obtienen por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una estructura mucilaginosa que controle la difusión gradual del mismo. Otra forma de conseguir la liberación controlada consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente diseñados 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 carácter, será revisado en detalle en otro capítulo.



AA 328677
 NOTARIA TERCERA
 ENCOPIADO

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -

TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----

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

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

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

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

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente

conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 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 administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos y otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o que promovamos para

Como Notario he visto de este documento y hago constar que esta fotocopia es fiel a la vista.
 173 AGO 2007
 WILLY VALERIO ESPINOSA
 NOTARIO EN BOGOTÁ D.C. Colombia

4539
 OCT 23

LUZ MERY CORDELL
 ELABORACION DE ESCRITURAS
 Notaría 3ª de Cali

31 AGO 2007
 NOTARIA TERCERA
 ENCOPIADO

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.-----

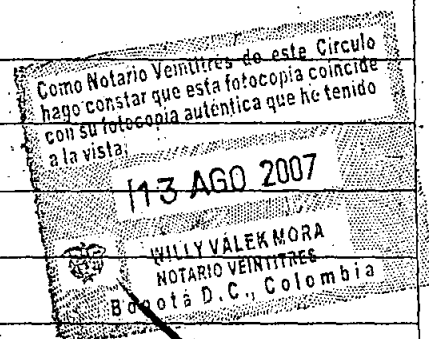
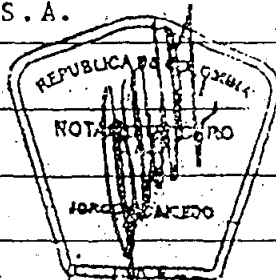
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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

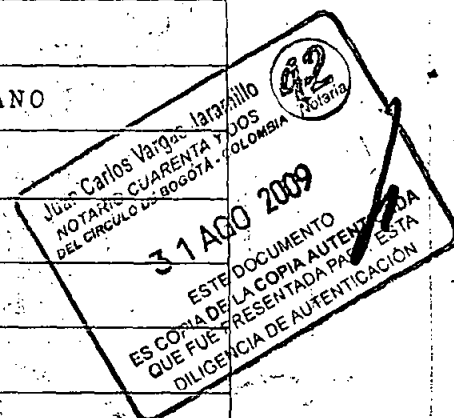
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





01



* 8 4 1 4 1 7 0 9 *

79

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

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 JULIO DE 1957
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 2

CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DICIEMBRE 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 MAYO DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE MAYO 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:

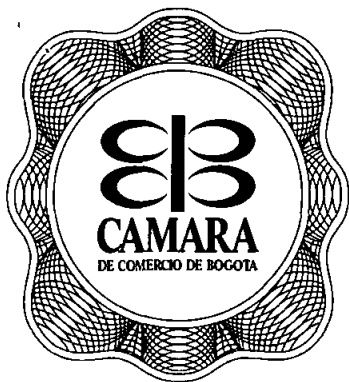
QUE POR ESCRITURA NRO. 4551 DEL 23 DE OCTUBRE DE 2008 . NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVIEMBRE DE 2008 BAJO EL NRO. 12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE (ESCINDENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (BENEFICIARIA(S)) INVERSIONES TQTS 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	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 0 *

80

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 3

22616

E.P. 2794 20/06/1961 NOTARIA PRIMERA DE CALI 07/07/1961

22617

E.P. 6365 30/12/1961 NOTARIA PRIMERA DE CALI 23/01/1962

23489

E.P. 1383 21/03/1962 NOTARIA PRIMERA DE CALI 28/03/1962

23850

E.P. 3396 28/05/1963 NOTARIA PRIMERA DE CALI 11/06/1963

26016

E.P. 8853 30/12/1963 NOTARIA PRIMERA DE CALI 23/01/1964

27107

E.P. 5718 28/11/1957 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 10/02/1964

27181

E.P. 2743 29/04/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 06/05/1964

27681

E.P. 2744 29/04/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 06/05/1964

27682

E.P. 7057 21/10/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 22/10/1964

28591

E.P. 1693 26/04/1965 NOTARIA PRIMERA DE CALI 28/04/1965

29569

E.P. 1799 10/05/1966 NOTARIA PRIMERA DE CALI 11/05/1966

31623

E.P. 2498 18/11/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 25/11/1966

32757

E.P. 2792 27/12/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 05/01/1967

33009

E.P. 2209 25/09/1967 NOTARIA CUARTA DE CALI 04/10/1967

34591

E.P. 6933 20/12/1967 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 28/12/1967

35082

E.P. 6363 14/11/1968 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 26/11/1968

37141

E.P. 7711 31/12/1968 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 04/02/1969

37615

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

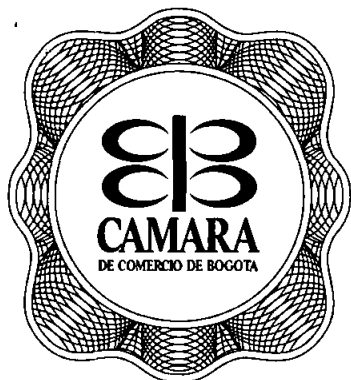
HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 4

E.P. 5597 39341	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969
E.P. 5211 41379	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970
E.P. 6576 44154	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971
E.P. 7286 44367	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971
E.P. 8042 44716	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971
E.P. 6209 5505 IX	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973
E.P. 8741 7636 IX	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974
E.P. 9270 11772 IX	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975
E.P. 9504 12441 IX	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975
E.P. 7566 15581 IX	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976
E.P. 2671 41529 IX	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980
E.P. 779 54655 IX	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982
E.P. 4324 61172 IX	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983
E.P. 1269 83730 IX	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986
E.P. 5089 87933 IX	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986
E.P. 7064 2552 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 7065 2553 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 1 *

81

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 5

20225 IX				
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI		02/10/1989
22250 IX				
E.P. 10571	04/12/1992	NOTARIA DECIMA DE CALI		15/12/1992
60929 IX				
E.P. 10249	18/12/1995	NOTARIA DECIMA DE CALI		20/12/1995
10214 IX				
E.P. 2359	22/05/1997	NOTARIA TERCERA DE CALI		27/05/1997
3813 IX				
E.P. 2624	30/06/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI		07/07/2000
4740 IX				
E.P. 3814	15/09/2000	NOTARIA TERCERA DE CALI		18/09/2000
6381 IX				
E.P. 3588	30/07/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI		04/08/2004
8542 IX				
E.P. 2224	24/05/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI		30/05/2006
6565 IX				
E.P. 1675	08/05/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI		16/05/2008
5362 IX				
E.P. 4551	23/10/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI		04/11/2008
12416 IX				
E.P. 917	05/03/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI		13/03/2009
2978 IX				
E.P. 1809	05/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI		15/05/2009
5625 IX				

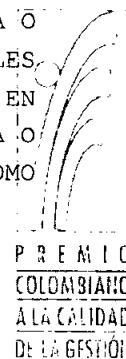
CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

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

***. CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 6

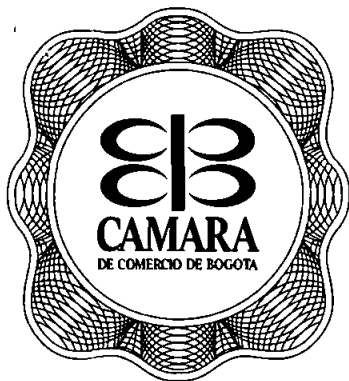
ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS.D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

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

LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. LAS VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS SON ORGANOS ESPECIALES CREADOS POR LA ASAMBLEA EN BENEFICIO DE LA COMPAÑIA Y EL NOMBRAMIENTO DE

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 2 *

82

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 7

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

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

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SIETE (7) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, 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 MAS 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 ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS:

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

E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA 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

*** CONTINUA ***

PREMIQ
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 8

FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

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

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

- 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAÍCES, CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTÍA.
- 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE.
- 3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTÍA IGUAL O SUPERIOR A CIEN MIL DÓLARES DE USA (\$US100.000.00).

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

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

(5) CELEBRAR CUALQUIER ACUERDO, ARREGLO O TRANSACCIÓN CON CUALQUIER PERSONA NATURAL O JURÍDICA RELACIONADA CON LA COMPAÑÍA, INCLUYENDO A CUALQUIER ACCIONISTA, MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, EMPLEADO, FUNCIONARIO, AFILIADO, O A CUALQUIER COMPAÑÍA CONTROLADA POR CUALQUIERA DE LOS ACCIONISTAS 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.

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 3 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 9

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

(N) LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA COMPAÑÍA, SU REPRESENTACIÓN LEGAL Y LA

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 10

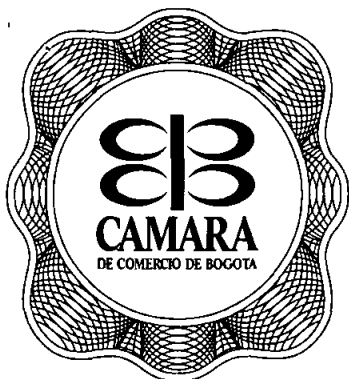
GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE DOS (2) VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN ACTUAR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

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

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 4 *

84

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 11

PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA
ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL
ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL,
DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

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

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE (RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 13 DE MARZO 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

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 12

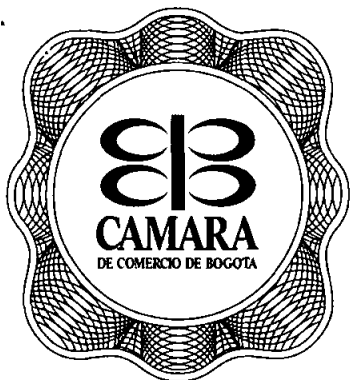
SANTIAGO BARBERI GONZALEZ
C.C.94384742
QUINTO RENGLON
FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA
C.C.14934246
SEXTO RENGLON
ISAAC YANOVICH FARBAIARZ
C.C.8243355
SEPTIMO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISNER
C.C.16615708
SUPLENTES
PRIMER RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582
SEGUNDO RENGLON
JORGE ENRIQUE ARIZA 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 MARZO DE 2003

*** CONTINUA ***

85



01



* 8 4 1 4 1 7 1 5 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 13

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

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

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

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

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES

C.C.6106227

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE JUNIO DE 2009

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

INSCRIPCION: 11 DE JUNIO 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 JULIO DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULIO DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL
LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A
CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO
CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA
PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN
LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA
SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL
IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y
TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA
ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTION

IMPRESO EN COLOMBIA - 1996

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 14

OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 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.) TRANSIJA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 6 *

86

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 15

LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACRENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

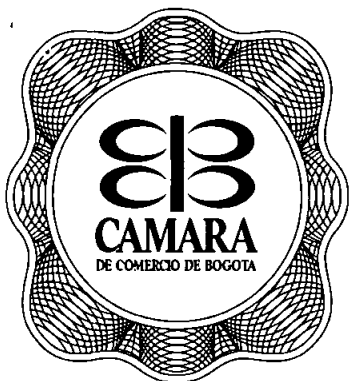
PAGINA: 16

EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 7 *

87

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 17

ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE SE CENIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O SU REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

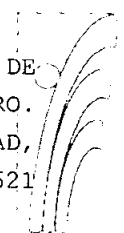
CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4265 DEL 16 DE SEPTIEMBRE DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTUBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 168 DEL LIBRO V EL SEÑOR JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDAD, DOMICILIADO EN CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 17108621

*** CONTINUA ***



PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

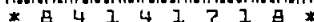
OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 18

DE BOGOTA, QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE TECNOQUIMICAS S. A. SOCIEDAD COMERCIAL ORGANIZADA Y EXISTENTE CONFORME A LAS LEYES COLOMBIANAS, CON DOMICILIO Y SEDE PRINCIPAL EN CALI. EN DICHA CONDICION CONFIERE PODER AMPLIO Y SUFICIENTE A LAS SIGUIENTES PERSONAS: CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ ABOGADA TITULADA Y EN EJERCICIO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 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 RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES 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,

*** CONTINUA ***



82

**P R E M I O
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN**

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 20

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

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

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

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

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

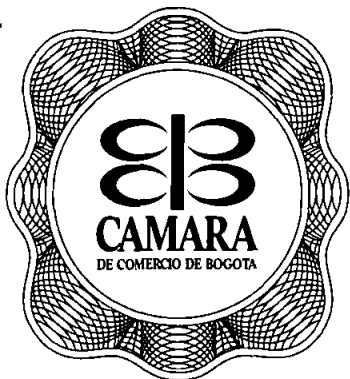
I. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y ESCRITURAS DE DONACIÓN QUE SEAN AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA, SIN LIMITACIÓN ALGUNA.

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

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 1 9 *

89

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 21

PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORQUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACIÓN ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y/O MOVILIDAD DE LOS RESPECTIVOS MUNICIPIOS. ESTE PODER TAMBIEN COMPRENDE LA CANCELACION DE LAS PRENDAS Y LA FIRMA DE TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA TAL FIN.

M. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS ANTE CUALQUIER AUTORIDAD.

PARÁGRAFO I. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS. PARÁGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN.

2. JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.494.493 DE BOGOTÁ, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

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

B. ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE VIGILANCIA: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, OTORGAR PODERES, RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS, FIRMAR LAS ACTAS CORRESPONDIENTES Y NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

C. ANTE EL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES Y DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LAS CITADAS ENTIDADES, SUSCRIBIR LAS ACTAS DE VISITA, Y DESIGNAR APODERADOS PARA NOTIFICARSE DE ACTOS ADMINISTRATIVOS, INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
ALA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 22

D. EN TODO LO RELACIONADO CON LOS TRÁMITES DE IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES, SEGÚN SE INDICA:

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

II. OTORGAR 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 YUMBO 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 AUN TERCERO.

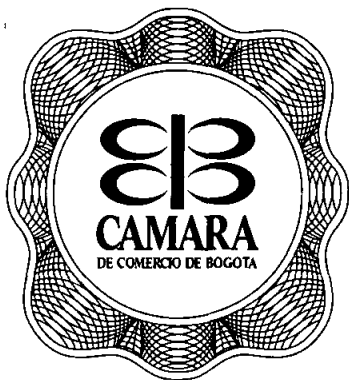
D. SUSCRIBIR CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN Y DE OBRA QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LAS PLANTAS DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN JAMUNDÍ, YUMBO Y VILLA RICA (DEPARTAMENTO DEL CAUCA EN EL CONJUNTO INDUSTRIAL PARQUESUR) HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES.

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 0 *

90

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 23

ORDEN.

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 RESIDENTE 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.

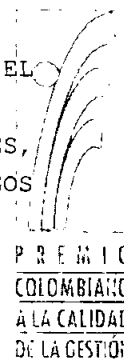
B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

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

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 24

POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS ÚNICOS DE CONOCIMIENTO DE 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.

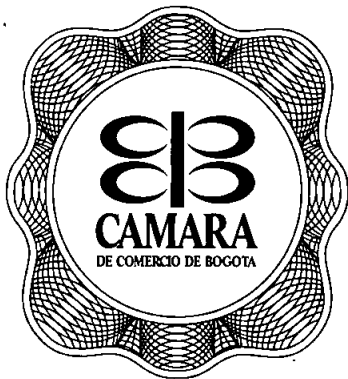
4. ADRIANA JIMÉNEZ MERA, IDENTIFICADA CON LA C.C. 31.174.077 DE PALMIRA, PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FUNCIONES:

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.

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 1 *

91

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 25

D. EN RELACIÓN CON LOS VEHÍCULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE 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 JULIO DE 2008 DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 29 DE JULIO 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.

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 26

LOS MENCIONADOS FUNCIONARIOS EJERCERAN, EN SUS RESPECTIVAS REGIONALES, LAS 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

*** CONTINUA ***



92

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 27

VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO Y EXPEDIR
CERTIFICACIONES LABORALES.

S. 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 MAYO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE MAYO 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.

*** CONTINUA ***

**P R E M I O
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN**

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 28

CERTIFICACIONES DE FÓRMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES EN LA MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO, RENUNCIAS A REGISTROS SANITARIOS, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES, CERTIFICACIONES SOBRE LA LÍNEA COMPLETA DE PRODUCTOS, LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO DE LAS PLANTAS, CERTIFICADOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM), CERTIFICADOS DE CAPACIDAD Y DE NORMAS TÉCNICAS DE FABRICACIÓN, CERTIFICACIONES DE EXCLUSIÓN DE IVA, TRÁMITES DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICIDAD Y RECURSOS ANTE EL COMITÉ DE PUBLICIDAD Y LA COMISIÓN REVISORA, SUSCRIPCIÓN DE ACTAS DE VISITA, ASÍ COMO RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES QUE HAGA LA SUBDIRECCIÓN DE VIGILANCIA Y CONTROL DEL INVIMA, O CUALQUIERA DE SUS DEPENDENCIAS Y DE LAS DEMÁS ENTIDADES; LOS APODERADOS QUEDAN IGUALMENTE FACULTADOS PARA ELEVAR SOLICITUDES, PETICIONES, RECLAMACIONES, FORMULAR ENMIENDAS, PRESENTAR RECURSOS; OPOSICIONES, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN, SOLICITUD DE CONCEPTOS, PRESENTAR DENUNCIAS, ABONAR 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 CONDUCENTES AL RESGUARDO DE LOS DERECHOS E INTERESES DE ÉSTA COMPAÑÍA, RECIBIR, NOTIFICARSE Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES Y EN GENERAL PARA ADELANTAR CUALQUIER TRÁMITE QUE SE REQUIERA ANTE EL INSTITUTO Y SUS DEPENDENCIAS, O ANTE LA OFICINA O AUTORIDAD QUE CORRESPONDA. B) LA DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CUPOS DE SUSTANCIAS CONTROLADAS, SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DE RESOLUCIONES, DESISTIMIENTOS DE TRÁMITES Y SOLICITUDES, ACLARACIONES, RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS SOLICITUD DE CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES. C) FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LOS TRÁMITES NECESARIOS PARA LA APROBACIÓN DE 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 ADELANTAR 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

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 3 *

93

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 29

EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O 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:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2687 DEL 26 DE JUNIO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE JULIO DE 2009 BAJO EL NRO. 103 DEL LIBRO V SE OTORGO PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE PARA ATENDER LOS ASUNTOS DESCRITOS A LAS SIGUIENTES

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 30

PERSONAS:

PRIMERO: A ANTONIO JAIRO ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 16.741.040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 58.401 DEL C.S DE LA J., Y/O A ANÁ MARÍA ALVAREZ ROBLEDO., CON C.C. 31.170.896 DE CALI, PARA QUE DE MANERA CONJUNTA O SEPARADA EJERZAN LAS SIGUIENTES FACULTADE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A.:

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

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

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

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

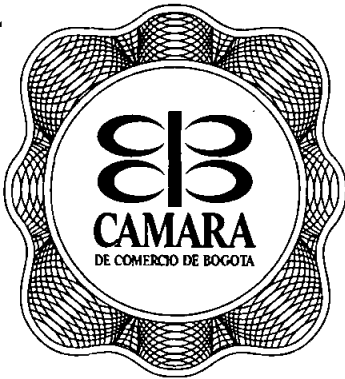
5. INSCRIBIR A LA SOCIEDAD Y RENOVAR SU REGISTRO UNICO DE PROPONENTES -RUP- O DE LA FIGURA QUE LA SUSTITUYA O MODIFIQUE.

LOS APODERADOS EJERCERÁN ESTAS ATRIBUCIONES DE MANERA INDEPENDIENTE SIN QUE SE REQUIERA LA FIRMA CONJUNTA PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS ENCOMENDADOS.

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

1. NOTIFICARSE, CONTESTAR DEMANDAS O REQUERIMIENTOS, CONCILIAR, DESISTIR,

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 4 *

24

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 31

ALLANARSE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O GUBERNATIVO, SIN IMPORTAR LA CUANTIA NI LA NATURALEZA DE LA ACCIÓN, QUE SE LE FORMULE A TECNOQUÍMICAS, BIEN SEA POR PERSONA NATURAL, JURÍDICA, EMPRESA INDUSTRIAL Y COMERCIAL DEL ESTADO, ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS Y/O ENTIDADES GUBERNATIVAS DE CUALQUIER ORDEN, EN LA QUE LA EMPRESA TENGA INTERÉS COMO ACTOR, DEMANDADO, TERCERO INTERVINIENTE O LLAMADO EN GARANTÍA Y/O EN CUALQUIER MODALIDAD PROCESAL EN QUE SEA VINCULADA.

2. ASISTIR A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN EN LA QUE SEA CONVOCADA LA EMPRESA COMO PARTE DEMANDANTE O DEMANDADA, CON PLENAS FACULTADES PARA CONCILIAR, DESISTIR, ALLANARSE Y COMPROMETER.

3. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD PARA ATENDER LAS DILIGENCIAS DE DECLARACIÓN DE PARTE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL O TRÁMITE GUBERNATIVO AL QUE SEAN CONVOCADO EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD.

4. INICIAR TODA CLASE DE PROCESOS Y TRÁMITES ANTE LA AUTORIDADES JUDICIALES O GUBERNATIVAS EN LA QUE LA SOCIEDAD TENGA INTERÉS.

PARAGRAFO: PARA EL EJERCICIO DE LAS FACULTADES PREVISTAS EN LOS NUMERALES 1 Y 4 PODRÁN OTORGAR PODER A TERCEROS PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS MENCIONADOS.

TERCERO. LA ACEPTACIÓN DE LA GESTIÓN POR PARTE DE ANTONIO JAIRO RAMÍREZ ECHAVE, ANA MARÍA ALVAREZ Y RODRIGO VELÁSQUEZ LÓPEZ SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL EJERCICIO DE LAS FACULTADES CONFERIDAS Y/O LA SUSCRIPCIÓN DE LOS DOCUMENTOS.

ESTE MANDATO SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO.

COMPARECEN ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE CON DOMICILIO Y RESIDENCIA EN LA CIUDAD DE CALI, IDENTIFICADO CON LA C.C. NO. 16.741.040 DE CALI, ANA MARÍA ALVAREZ ROBLEDO CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y RODRIGO VELASQUEZ LOPEZ, CON C. C. 16.589.361 DE CALI, Y MANIFIESTAN QUE ACEPTAN EL PODER GENERAL QUE SE LES CONFIERE POR ÉSTE INSTRUMENTO.

CERTIFICA:

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

NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000

VALOR NOMINAL: \$500

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

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

VALOR NOMINAL: \$500

*** CONTINUA ***



PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 32

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

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005

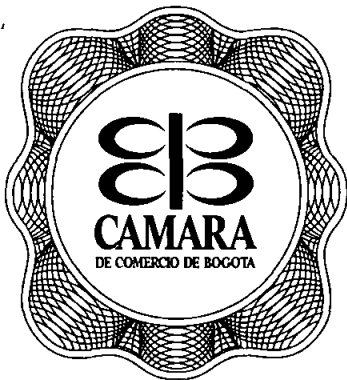
INSCRIPCION: 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 NRO. 13.158 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL:

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.

DOMICILIO: CALI

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 5 *

95

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 33

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

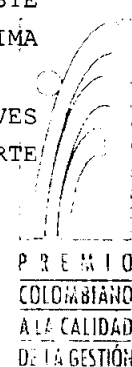
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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 IGUALMENTE DE LA JUNTA Y ADMINISTRACION DE LA MATRIZ.

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 34

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 EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 6 *

96

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 35

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

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACIÓN: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A.

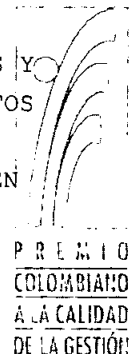
DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DEL ECUADOR

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.

SUBORDINACIÓN. TECNOQUÍMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 36

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

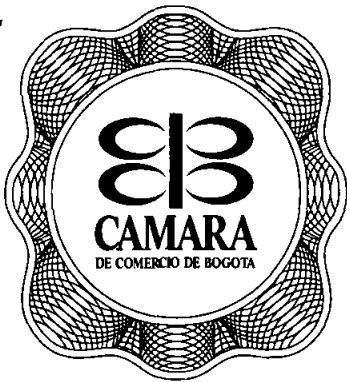
ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR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

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

*** CONTINUA ***



01



* 8 4 1 4 1 7 2 7 *

99

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 37

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.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI

FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992

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 ABRIL DE 2003

RENOVO : POR EL AÑO 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 ABRIL DE 2003

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 DICIEMBRE DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

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

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

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

FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***

PREMIO
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/08/31

HORA: 08:24:51

OPERACION: 01N080831003

PAGINA: 38

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

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

FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

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 DICIEMBRE DE 2008

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 MARZO DE 2009

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE MARZO 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 31 DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO 2009 HORA: 08:26:32

