



No. 09-068966- -00005-0000

Fecha: 2010-11-16 17:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 70

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

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

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 09 068.966
Solicitante: SCOLR PHARMA, INC.
Apoderado: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
Título de la nueva creación o denominación del signo:
**MÉTODO PARA FORMAR UNA TABLETA QUE COMPRENDE EL
PREMEZCLADO DE IBUPROFENO Y SÍLICE.**
Gaceta 619 de 19/08/2010, número de publicación 600.

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 y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia)). Artículo 30 (Reivindicaciones) y artículo 42 (oposiciones) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Justificación: Ver Anexo

5

Comprobante de pago No. 1098868
10 96870

(Oposición) Fecha NOV 16 | 2010
(Prórroga) Fecha NO 16 | 2010

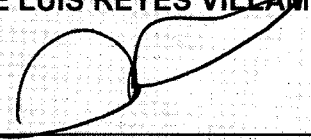
6

Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

REYES & REYES

A B O G A D O S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 09 068.966.

TÍTULO SOLICITADO: MÉTODO PARA FORMAR UNA TABLETA QUE
COMPRENDE EL PREMEZCLADO DE IBUPROFENO
Y SÍLICE.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 619 de 19/08/2010, número de publicación
600.

SOLICITANTE:

SCOLR PHARMA, INC.

APODERADO:

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO.

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

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **09
068.966**, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la
Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán 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 incumple con los requisitos indispensables para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

En primer lugar y teniendo en cuenta que todo el proceso que se reivindica en la solicitud colombiana en trámite corresponde a un proceso de compresión directa que incluye ibuprofeno y excipientes adecuados para dicho proceso, es importante indicar que en el estado de la técnica es ampliamente conocido que debido a la importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que estos puedan clasificarse, según el método de obtención, en comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla del fármaco con excipientes y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado. Dentro de las estrategias para conseguir la compresión directa de una mezcla, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer las siguientes:

- ❖ Modificar por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables.
- ❖ Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de la mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecánicos que facilitan la eliminación del aire del material liviano y voluminoso, manteniendo un flujo constante del polvo que pasa a las matrices,

y con ello se reduce al mínimo el atrapamiento de aire, evitando la formación de casquetes (capping) en el comprimido terminado.

- ❖ Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión.

Esta última estrategia para compresión directa¹ constituye la forma más fácil y habitual de conferir a un principio activo la capacidad de comprimir directamente, y obviamente corresponde a la estrategia utilizada por el formulador en la solicitud colombiana en trámite.

En consecuencia con lo anterior cualquier persona medianamente versada en la materia deber reconocer que la celulosa microcristalina silicificada es un producto co-procesado, que se realiza con 98% de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal al 2%. Los dos ingredientes son secados por aspersion para producir microcristales aglomerados que se forman como resultado de la fuerte asociación física entre los dos excipientes. Es así como se reconoce dicho excipiente como una opción adecuada para procesos de compresión directa². Lo mismo aplica para la sílice que se ha utilizado como excipiente en formulaciones para compresión directa con anterioridad³.

Podemos hacer evidente que con anterioridad se han utilizado dichas estrategias y excipientes para formular ibuprofeno en formulaciones de compresión directa, veamos:

La patente Española ES 2239119 publicada el 16 de Octubre de 2005 revela:

La presente invención se refiere a una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, a un procedimiento para su producción, a su uso para la producción de preparaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas, así como a las preparaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas que contienen la preparación de principio activo de ibuprofeno.

(...)

¹ Vila Jato, J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 105 a 107.

² Mira Jivraja, Luigi G. Martini, , b and Carol M. Thomson. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets.

http://74.125.155.132/scholar?q=cache:Cwrb7IQgJHMJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=2000&as_vis=1

³ G. K. BOLHUIS 2, C. F. LERK 2 AND J. R. MOES 2 Comparative evaluation of excipients for direct compression. Pharmaceutisch .Weekblad.

<http://www.springerlink.com/content/170866223h374318/fulltext.pdf>

Un procedimiento económico, para la producción de formas farmacéuticas sólidas es la denominada compresión directa. Para ello, se mezclan todos los componentes de un comprimido en una única etapa para formar la masa lista para comprimir y, a continuación, se comprimen para formar el comprimido terminado. De esta manera, puede prescindirse de la etapa de una granulación previa.

Para ello debe convertirse el ibuprofeno en una forma que pueda comprimirse directamente.

Se conoce la conversión del ibuprofeno a una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno que puede comprimirse directamente con los componentes restantes del comprimido como, por ejemplo, coadyuvantes farmacéuticos.

Las preparaciones de principio activo que contienen ibuprofeno que son ventajosas para comprimir directamente presentan la mayor cantidad posible de las siguientes propiedades:

- La preparación de principio activo puede comprimirse directamente para obtener formas farmacéuticas sólidas con dureza suficiente.
- La preparación de principio activo presenta una alta concentración de ibuprofeno.
- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo presentan una alta concentración de ibuprofeno, es decir, para la producción de formas farmacéuticas sólidas ventajosas a partir de la preparación de principio activo se necesita la menor cantidad posible de otros coadyuvantes farmacéuticos.
- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo presentan una dureza y una friabilidad suficientes.
- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo se disgregan y liberan el principio activo ibuprofeno en disolución, en el periodo de tiempo deseado (liberación instantánea/liberación sostenida)

Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo son estables en el almacenamiento.

Las preparaciones farmacéuticas mezcladas a partir de la preparación de principio activo pueden usarse de forma flexible para tamaños diferentes de las formas farmacéuticas y permiten una compresión muy rápida para obtener comprimidos.

(...)

Después, o preferentemente antes del recubrimiento con aglutinante, se puede añadir al ibuprofeno o sus sales que se han de recubrir hasta 1,5% en peso de adsorbentes como, por ejemplo, Pharmasorb®, de la empresa Minerals & Chemicals Div., Menlo Park, Edison, N. J. 08817, EE.UU., o dióxido de silicio altamente dispersado como, por ejemplo, Aerosil® 200.

(...)

En una realización preferida de un procedimiento para preparar formas farmacéuticas sólidas, se comprime la preparación de principio activo conforme a la invención o la preparación farmacéutica que contiene la preparación de principio activo, para obtener una forma sólida. Preferentemente, se comprime la preparación farmacéutica que contiene la preparación de principio activo conforme a la invención, para obtener una forma en comprimido, es decir, que se comprime directamente.

(...)

De la misma manera la patente americana US 5191114 publicada el 02 de Marzo de 1993 revela:

23. A process for enhancing the flow characteristics of ibuprofen, comprising dry mixing and coating the ibuprofen with amorphous silica gel.
24. The process of claim 23 wherein said amorphous silica gel is added to the ibuprofen in a weight percent of from about 0.05% to about 5.0% of the weight of the ibuprofen.
25. The process of claim 23 wherein said amorphous silica gel is micron size.
26. The process of claim 23 wherein:
- (a) said amorphous silica gel is added to the ibuprofen in a weight percent of from about 0.05 % to about 5.0% of the weight of the ibuprofen; and
 - (b) said amorphous silica gel is micron size.
27. The process of claim 23 wherein said silica gel is selected from the group, a coagulated aerosol of synthetic silica, a syloid silica gel and fumed silicon dioxide.

Como se puede apreciar claramente, en estas dos anterioridades se relaciona el uso del excipiente sílice (dióxido de silicio) en la elaboración de formulaciones sólidas que se pueden comprimir directamente.

No tiene naturaleza inventiva elegir alguno de estos dos excipientes para lograr incluir Ibuprofeno (o cualquier otro principio activo) en formulaciones de compresión directa, puesto que no se debe determinar exclusivamente sobre la base de la documentación correspondiente al arte previo (si dichos excipientes habían sido mencionados con anterioridad, como además es el caso), sino teniendo en cuenta los conocimientos propios de una persona capacitada y experimentada en la formulación de productos farmacéuticos. Es así como dicha persona medianamente versada en la formulación, debe reconocer que la elección de excipientes con características inherentes a la compresión directa es una estrategia evidente, y por lo tanto dicha estrategia de selección se evalúa de manera rutinaria a través de los respectivos ensayos de preformulación y formulación.

En otras palabras y como regla general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en cualquiera de sus formas, son elementos que son claramente

conocidos para una persona medianamente versada en la formulación de productos farmacéuticos, así que de ninguna manera puede ser inventivo escoger uno u otro excipiente para conseguir las características de eficacia, eficiencia, seguridad y estabilidad indispensables para todo medicamento.

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

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

VI. PRUEBAS

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

- ✚ Todos los documentos mencionados y/o citados en el acápite de Fundamentos de la Oposición.

VII. ANEXOS

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

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

VIII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

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

Esta es la versión html del archivo <http://webs.nmmu.ac.za/s202316947/academics/ACADEMICS/2006/articles/direct%20compression%202.doc>.

Google genera automáticamente versiones html de los documentos mientras explora la Web.

An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets

Mira Jivraj^a, Luigi G. Martini^{'b} and Carol M. Thomson^{'b}

^a The London School of Pharmacy, University of London, Brunswick Square, London, UK WC1N 1AX

^b SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Pharmaceutical Technologies, New Frontiers Science Park (South), Harlow, UK CM19 5AW

Available online 14 February 2000.

Abstract

The humble **tablet** dosage form still accounts for more than 80% of all dosage forms administered to man. This review will outline the various excipients that have been used as fillers **in direct compression** formulations, with particular emphasis on what is expected from such excipients **in terms of their** functionality. It is intended that this overview (which is by no means exhaustive) will serve as an 'aide-memoire' to the formulation scientist.

Author Keywords: Excipients; **Direct compression**; Tableting; Compaction

Subject-index terms: Pharmacology

Article Outline

- Direct compression (DC) manufacture
- Direct compression excipients
- Disintegrants and poor flow
- Microcrystalline cellulose
- Starch 1500
- Free-flowing materials that do not disintegrate
- Dicalcium phosphate dihydrate
- Free-flowing powders that disintegrate by dissolution

- Lactoses
- Sorbitol
- Mannitol
- Granulated lactitol
- Crystalline maltose
- Co-processed excipients
- Ludipress
- Silicified microcrystalline cellulose
- Other factors that influence excipient selection
- Summary
- Uncited reference (cited in box only)
- Acknowledgements
- References

It is a remarkable fact that, in the new millennium, tablets still account for more than 80% of all dosage forms administered to man. The principal reasons for their continued popularity include their ease of manufacture, their convenience of dosing, and their stability compared with liquid and semi-solid presentations. One mode of tablet manufacture is that of direct compression of the active ingredient with other appropriate excipients to form a tablet, normally for medium- to high-potency compounds where the drug content is less than 30% of the formulation. The advantages of direct compression are well-known, the most important being fewer processing stages and the elimination of heat and moisture effects.

This review will outline the various excipients that have been used as fillers in direct compression formulations, with particular emphasis on what is expected from such excipients in terms of their functionality.

Direct compression (DC) manufacture

Direct compression is viewed as the technique of choice for the manufacture of tablets containing thermolabile and moisture-sensitive drugs[1], and although it affords many advantages it is still not as popular as wet granulation [1, 2 and 3].

The existing popularity of wet granulation can be understood when considering the compaction process. As a powder is compressed within a die, the various stages of the compaction process can be separated as follows[1]:

- rearrangement – where particles move within the die cavity to occupy void spaces that exist between particles;
- deformation – when particles can no longer rearrange themselves, the material will start to deform elastically;
- compaction – when the elastic limit of the material is exceeded, the material will deform either plastically or destructively (fragmentation or brittle fracture). Either mechanism can occur and is dependent upon the material characteristics, the compaction speed, compaction pressure and particle size. Plastic deformation will aid bonding because it increases the contact area between particles and fragmentation produces newer surfaces which also favours strong bonding.
- relaxation – once a compressional force has been withdrawn from a compressed mass (during punch withdrawal and ejection from the die cavity) the compact will undergo relaxation; if these elastic forces exceed the tensile strength of the tablet, then tablet integrity will fail.

Successful tablet production will depend upon achieving the right balance of brittle fracture and plastic behaviour within the compression mix, which, in turn, is dependent upon the compressional characteristics of the drug substance and the excipients. Theoretically, materials will compress by plastic deformation, such as microcrystalline cellulose, or brittle fracture, such as dicalcium phosphate dihydrate, but, in practice, most excipients and drugs will compact as a combination of these mechanisms. The most commonly employed excipients have been ranked in ascending order in terms of their brittleness: microcrystalline cellulose > spray-dried lactose > β -lactose > α -lactose > α -lactose monohydrate > dicalcium phosphate dihydrate.

The main advantage of wet granulation is that the poor compressional and flow properties exhibited by many drug substances can be masked as a result of their incorporation into a granule, allowing batch-to-batch differences to be 'submerged in a sea of starch paste or povidone' [2]. However, with the judicious choice of excipients combined with an appropriate drug substance, the reward for establishing a direct compression process can be substantial.

A summary of the general advantages and disadvantages of direct compression have been outlined in Box 1, although formulation-specific differences may manifest with different drug substances [3].

Box 1. Advantages and disadvantages of direct compression

Mira Jivraj, Luigi G. Martini and Carol M. Thomson

Advantages

- Requires fewer unit operations compared with wet granulation (shorter processing time and lower energy consumption)
- Fewer stability issues for actives that are sensitive to heat or moisture
- For certain compounds, faster dissolution rates may be generated from tablets prepared by direct compression compared with wet granulation; for example, norfloxacin⁴
- Fewer excipients may be needed in a direct compression formula

Disadvantages

- Issues with segregation – these can be reduced by matching the particle size and density of the active drug substance with

excipients

- In general, the drug content is limited to approximately 30% or approximately 50 mg
- May not be applicable for materials possessing a low bulk density because after compression the tablets produced may be too thin
- Not suited for poorly flowing drug compounds
- Static charges may develop on the drug particles or excipients during mixing, which may lead to agglomeration of particles producing poor mixing

Direct compression excipients

Although the principles governing direct compression have been well known for many years, the technique has only recently become more established as a result of the introduction of excipients specifically designed for direct compression[5]. These excipients are not only directly compressible themselves, but can also be mixed with a large proportion of drug substance with no significant deterioration in tablet quality [6]. In addition to excipients possessing good flow and compression properties, they must also possess the following attributes:

- particle size distributions that are similar for most active drug substances, thus avoiding segregation during processing;
- a high bulk density;
- batch-to-batch quality must be reproducible.

These attributes are the most critical for direct compression functionality. The remaining attributes are required for all excipients, in that they should also be:

- physically and chemically stable when in contact with moisture, air and heat;
- chemically inert; that is, do not accelerate the degradation of active ingredients or other excipients;
- compatible with packaging components;
- available worldwide, and preferably from more than one supplier.

In addition, it is important to note that many excipients can possess multi-functionality, which is dependent upon the concentration at which they are employed. For example, microcrystalline cellulose (see below) can be used as an anti-adherent (5–20%), a disintegrant (5–15%) and as a diluent (20–90%)[7]. Materials that are currently available as direct compression vehicles can be classified according to their disintegration and flow properties, and these are summarized in Box 2.

Box 2. Materials used as direct compression vehicles classified according to their disintegration and flow properties

Mira Jivraj, Luigi G. Martini and Carol M. Thomson

- Materials that act as disintegration agents with poor flow characteristics, such as microcrystalline cellulose and directly compressible starch

- Free flowing materials that do not disintegrate, such as dibasic calcium phosphate dihydrate
- Free flowing powders that disintegrate by dissolution, such as lactose, mannitol and maltose
- Co-processed excipients – that is, excipients that have been combined together in a synergistic manner and which are more beneficial than simple physical admixtures, such as silicified microcrystalline cellulose

Disintegrants and poor flow

Microcrystalline cellulose

Microcrystalline cellulose is a purified, partially depolymerized cellulose, which is prepared by treating α -cellulose with mineral acids, producing bundles of needle-like microcrystals. In terms of appearance, this excipient is a white, crystalline powder composed of agglomerated porous particles[7]. In a survey conducted within the pharmaceutical industry, Shangraw and Demarest [8] concluded that many formulation scientists ranked microcrystalline cellulose as the most useful filler for direct compression. Its popularity can be ascribed to its excellent compactibility at low pressures, high dilution potential and superior disintegration properties. However, using paracetamol and potassium phenethicillin as model compounds, Khan *et al.*[9] found that the compactibility of microcrystalline cellulose decreased with a reduction in its moisture content.

However, when microcrystalline cellulose with high moisture levels were employed (>7.0%) the tablets formed were prone to capping. These workers postulated that moisture within the porous structure of microcrystalline cellulose facilitated the slippage of individual microcrystals, upon deformation, and that an optimum amount of moisture was needed to encourage hydrogen bonding between particles, thus preventing elastic recovery. Previous reports have shown that compacts of microcrystalline cellulose stored under high humidity tended to swell as a result of disruption of the hydrogen bonds that bind the cellulose fibres together[10].

Particle size has very little effect on compactibility[11 and 12] and, as a result of its low bulk density, microcrystalline cellulose has a high dilution potential. In addition, despite its plastic behaviour upon compression, Bolhuis *et al.*[13] found that microcrystalline cellulose compressed both with and without magnesium stearate (0.5%) still produced extremely hard compacts, although tablets are seldom manufactured without a lubricant and, as such, this is probably an academic point.

Microcrystalline cellulose is regarded as being chemically inert and compatible with most drugs. The limitation of poor flow can be offset by mixing with another filler with good flowability, such as α -lactose monohydrate or dicalcium phosphate dihydrate. Experimental findings[14] showed that microcrystalline cellulose and extra fine lactose had the best overall properties when compared with eleven other microcrystalline cellulose–excipient combinations.

Starch 1500

Native starches possess good compression characteristics, but their poor flow properties and high lubricant sensitivity does make them less suitable for use in direct compression. They are particularly useful as a result of their good binding and disintegrant properties. Nevertheless, Starch 1500 continues to be widely regarded as the next choice excipient after lactose and microcrystalline cellulose[8].

Starch 1500 is a form of pregelatinized starch that has been modified to make it more compressible and flowable in character. In terms of appearance, it is a white to off-white powder of a moderately coarse-to-fine nature. It is odourless, but is reported to have a distinctive taste[7].

During the manufacturing process, some of the hydrogen bonding between amylose and amylopectin is partially ruptured, so that the product contains 5% free amylose, 15% free amylopectin and 80% unmodified starch. The free amylose is responsible for the disintegration properties and the free amylopectin provides cold water solubility and aids the binding properties[15].

Starch 1500 is extremely sensitive to the softening effects of alkaline stearate lubricants[16]. For this reason, the use of magnesium stearate should be avoided or kept at a level below 0.5% w/w [13] because higher concentrations can have adverse effects on tablet strength and dissolution. Consequently, stearic acid is usually preferred as the lubricant to be used with pregelatinized starch. Starch is a good disintegrant but this property may cause longer-term problems because the compacts formed may be friable. At high strain rates during compression a large proportion of the deformation is elastic and hence, elastic recovery occurs during the act of ejection, inducing capping [16 and 17].

Free-flowing materials that do not disintegrate

Dicalcium phosphate dihydrate

Dicalcium phosphate (dihydrate) is a commonly used directly compressible filler produced by a complicated process using phosphoric acid and slaked lime. Although predominantly used in vitamin and mineral supplements because of the high calcium and phosphorus content, the use of dicalcium phosphate is increasing in pharmaceutical preparations as a result of its low cost and desirable flow and compression characteristics[7].

The addition of a lubricant is necessary as non-lubricated tablets made with dicalcium phosphate are difficult to eject from dies. One of the main advantages of using dicalcium phosphate as a filler or binder is that alkaline lubricants such as magnesium stearate have practically no effect on its binding properties[18]. This insensitivity to magnesium stearate has been attributed to the fact that clean, lubricated surfaces are created by crystal fragmentation during the process of consolidation and compaction.

When placed in water, dicalcium phosphate tablets are rapidly and completely penetrated by the liquid[19]. This rapid penetration is caused by the hydrophilic nature of the material [20] and the high porosity of the tablets. Despite the fast and complete water penetration, dicalcium phosphate tablets do not disintegrate because the excipient is relatively insoluble in water and no disintegration force is developed [21]. Therefore, it is important to include a disintegrant with an active mechanism such as swelling, for example starch, povidone and sodium starch glycolate, to induce the disintegration forces necessary to break up the tablet.

Dicalcium phosphate is best used in direct compression when combined with microcrystalline cellulose or starch[22 and 23]. Good compression characteristics can be obtained with 10–33% dicalcium phosphate and 66–90% microcrystalline cellulose with 0.5% magnesium stearate and as little as 0.1% sodium starch glycolate. This combination of excipients can convert up to 20% of a poorly compressible drug substance into a directly compressible formulation [24].

Free-flowing powders that disintegrate by dissolution

Lactoses

Lactose is widely used as a filler or diluent in tablets and several grades are commercially available with

differing physical properties. Spray-dried lactose was developed 30 years ago and is a form of lactose designed specifically for direct compression. It comprises mainly α -lactose monohydrate microcrystals bound into spherical aggregates by small amounts of amorphous lactose. Other types used for direct compression are agglomerated lactose produced by fluid bed drying, anhydrous α -lactose and anhydrous β -lactose. Anhydrous α -lactose has the significant drawback of relatively slow disintegration, and is not discussed further here. Hydrous lactose monohydrate is not directly compressible and is therefore used in wet granulation formulations. The characteristics of some commonly employed lactoses have been summarized in Boxes 3 and 4.

Box 3. Features of α -lactose monohydrate (crystalline)

Mira Jivraj, Luigi G. Martini and Carol M. Thomson

- Good flow characteristics¹⁴
- Unreactive, except for discoloration when formulated with amines (Maillard reaction) and alkaline materials^{7,25}
- Contains approximately 5% moisture but only 0.2% is free moisture. The residue is water of crystallization, which is unavailable to react with moisture-sensitive drugs
- Commonly used in combination with microcrystalline cellulose with synergistic effects on disintegration time and improved crushing strength²⁴
- Inexpensive

Box 4. Features of anhydrous β -lactose and spray-dried lactose

Mira Jivraj, Luigi G. Martini and Carol M. Thomson

Anhydrous β -lactose

- Poor flowability
- Can pick up moisture at elevated humidities, causing a change in tablet dimension

Spray-dried lactose

- Requires high compression pressures to produce hard tablets
- Compressibility is affected if it is allowed to dry below a level of 3% moisture
- Has high dilution capacity
- A disintegrant is required
- Requires a lubricant, but the lubricant does not affect binding

A comparative evaluation of the use of six lactose-based excipients as direct compression excipients gave the following rank order in terms of effectiveness: anhydrous β -lactose, followed closely by spray-dried lactose and Ludipress (see co-processed excipients section)[26].

Sorbitol

17

Sorbitol is a common tablet excipient suitable for direct compression and is widely used in the manufacture of chewable and sublingual tablets. It is a white, crystalline and odourless solid with a pleasant, cooling, sweet taste[7], and is a hygroscopic isomer of mannitol, produced on a commercial scale by high-pressure catalytic hydrogenation of glucose in the presence of copper or nickel.

There are four different types (α , β , γ , and δ) as well as an amorphous form that is known to exist. The γ form is the most stable and has the best compaction properties. It does, however, require longer than other excipients, such as lactose, for disintegration and dissolution to occur. The tableting properties of sorbitol are dependent upon particle structure, particle-size distribution and bulk density[27 and 28]. The addition of up to 2% magnesium stearate to a sorbitol tablet formulation produced no deteriorative effects on tablet hardness [28]. One limitation of sorbitol is that its hygroscopic nature can accelerate the degradation of moisture-sensitive compounds [7]. Other issues include the hardening of tablets upon ageing, caused by the recrystallization of sorbitol. However, the inclusion of pregelatinized starch within the formulation has been shown to prevent recrystallization [29].

Mannitol

Mannitol is commonly used in pharmaceutical formulations and for food products. It occurs as a white, odourless, crystalline powder or as free-flowing granules. It has a sweet taste and a cooling sensation in the mouth (negative heat of solution), making it a useful excipient for lozenges and chewable tablets[7]. Because mannitol is non-hygroscopic, it is possible to use it with moisture-sensitive drugs. In addition, unlike sorbitol, the metabolism of mannitol does not cause increases in blood sugar levels, making it a viable filler for the formulation of diabetic medications [30]. Previous studies have identified several polymorphic forms for mannitol, including the α , β , and γ forms. Their performance under compression differed markedly, suggesting that wet granulation of the α form prior to direct compression improved its poor flowability and binding properties [30].

Granulated lactitol

Lactitol is a direct compression filler derived from the catalytic hydrogenation of lactose. It is a wet granulated product composed of microcrystalline agglomerates, and is chemically more stable than related disaccharide-based fillers as it is not a mediator for the Maillard reaction[31]. This form of lactose is freely soluble in water, has reasonably good flow properties, and formulations containing granulated lactitol do not require a glidant [31].

Crystalline maltose

Crystalline maltose is a disaccharide carbohydrate used in the food and pharmaceutical industry. It has a pleasant taste and can be used for both chewable and non-chewable tablets. This excipient is produced by a spray-drying process, creating spherical, highly compressible and flowable particles. A study revealed that when crystalline maltose (25%) was incorporated into a 75% microcrystalline cellulose-based formulation and then tableted, there was an improvement in the powder flow, the disintegration times and the friability[32].

Co-processed excipients

Ludipress

Ludipress is a co-processed product consisting of three components: a filler, a binder and a disintegrant. The exact concentrations of its constituents are stated below: 93.4% α -lactose monohydrate, 3.2%

polyvinylpyrrolidone and 3.4% crospovidone. Ludipress has excellent flowability because the material consists of spherical particles made up of a large number of small crystals with smooth surfaces[33 and 34]. Good tablets can be prepared at low compression forces and when Ludipress was compared with six other lactose-based excipients, including agglomerated lactose and the anhydrous β form, it gave the second best performance in terms of physical strength.

Initial studies showed the need for a glidant to be incorporated within a formulation because of the build up of friction upon compression[33 and 34]. Of the two glidants used, 2% stearyl fumarate showed the better improvement in friability, crushing strength and disintegration time compared with magnesium stearate, which appeared to increase both the friability and the disintegration time. In general, the disintegration time of formulations containing Ludipress is much longer than those containing lactose, as a result of the presence of PVP. This limitation can be overcome by the addition of microcrystalline cellulose in the formula, promoting disintegration by a capillary and wicking action. Alternatively, experiments have shown that powerful disintegrants such as sodium starch glycolate may also be of some value [35].

Silicified microcrystalline cellulose

Silicified microcrystalline cellulose is a co-processed product, which is made of 98% microcrystalline cellulose that is silicified with 2% colloidal silicon dioxide. The two ingredients are spray-dried together to produce agglomerated microcrystals which are formed as a result of the strong physical association between the two excipients (although no covalent bonds are produced that classify it as a new chemical entity). Silicified microcrystalline cellulose is claimed to have superior flow properties compared with conventional grades of microcrystalline cellulose and a low lubricant sensitivity when blended with magnesium stearate, producing tablets of an acceptable hardness even after prolonged mixing. Results from experiments also show that there is no difference in disintegration time, friability and dissolution rate[36 and 37].

Other factors that influence excipient selection

This overview has focused on the physicochemical properties required from excipients; the assumption being that excipients are 'inert' and unreactive entities. It is imperative that a comprehensive drug–excipient compatibility screening procedure is initiated before a dosage form development programme commences. Often drug–excipient compatibility testing will identify incompatibilities, such as lactoses and amines[25], but sometimes a positive interaction may be desired [38]. In addition, the nature of the interaction testing may itself yield false positives if the ratio of the drug to excipient is not appropriate; the reader is referred to a recent publication that elegantly describes the main issues involved in excipient compatibility and selection for solid dosage forms [39].

Summary

In conclusion, an overview of the main excipients used for direct compression has shown that alternatives to lactose and microcrystalline cellulose are available, and a summary of their properties has been presented. It is up to the formulator to test each potential excipient with each new chemical entity, bearing in mind the physicochemical properties of each component of the formulation.

Uncited reference (cited in box only)

[4]

Acknowledgements

The authors wish to thank Karrar Khan for his help with this review.

References

1. M.H. Rubinstein, Tablets. In: M.E. Aulton Editor, *Pharmaceutics: the Science of Dosage Form Design* Churchill Livingstone, New York, USA (1988), pp. 304–321.

1979b) that small particles of readily water-soluble drugs may exhibit a retarded absorption rate. Those drugs therefore should preferably not be ground below, for example, 50 μm in suspension suppository formulation.

REFERENCES

- DE BLAEEY, C. J., and J. J. RUTTEN-KINGMA (1977) Biopharmaceutics of aminophylline suppositories. II. In vitro release rate during storage, *Pharm. Acta Helv.* 52, 11-14.
- BREIMER, D. D. (1977) Clinical pharmacokinetics of hypnotics, *Clin. Pharmacokin.* 2, 93-109.
- BREIMER, D. D., and J. M. VAN ROSSUM (1974) Rapid and sensitive gaschromatographic determination of hexobarbital in plasma of man using a nitrogen detector, *J. Chromatog.* 88, 235-243.
- COX, H. L. M., and D. D. BREIMER (1973) Absorption and in vitro dissolution of hexobarbital and its sodium salt from hard gelatine capsules and from suppositories, *FIP Congress Stockholm Abstracts*.
- EHRNEBO, M. (1974) Pharmacokinetics and distribution properties of pentobarbital in humans following oral and intravenous administration. *J. Pharm. Sci.* 63, 1114-1118.
- REIDENBERG, M. M., D. T. LOWENTHAL, W. BRIGGS and M. GASPARO (1976) Pentobarbital elimination in patients with poor renal function. *Clin. Pharmacol. Therap.* 20, 67-71.
- RUTTEN-KINGMA, J. J., J. POLDERMAN and C. J. DE BLAEEY (1979a) Biopharmaceutical studies of fatty suspension suppositories. 2. Influence of particle size and concentration on in vitro release of readily watersoluble compounds. *Intern. J. Pharm.* 3, 179-186; *Ibidem* (1979b) 3. Influence of particle size and concentration on bioavailability of lithiumsulphate in rats. *Int. J. Pharm.* 3, 187-194.

Received June 1979.

Accepted for publication November 1979.

Comparative evaluation of excipients for direct compression

IV. The formulation of a high dosage range drug¹

G. K. BOLHUIS², C. F. LERK² AND J. R. MOES²

ABSTRACT

A high dosage range drug (acetylsalicylic acid), with different particle size distributions, has been formulated with directly compressible excipients and compressed into tablets. Of the prepared blends, the flow and lubrication properties were investigated. The tablets, containing 500 mg acetylsalicylic acid, were investigated for weight variation, drug content, crushing strength, friability, disintegration time, dissolution rate of the drug and stability after storage for eight weeks at 20°C and 50% or 85% relative humidity. The results show that knowledge of the properties and interactions of drug, directly compressible excipients and other tablet vehicles makes possible the formulation and compression of different particle size acetylsalicylic acid powders into good quality tablets.

(*Pharm. Weekblad Sci. Ed.* 1, 257-266)

INTRODUCTION

It is well known that for low dosage range

drugs the tableting and tablet properties are largely determined by the excipients used and thus the properties of the drug will predominate when its concentration is increased. For high dosage range drugs with poor flow or binding properties, it will be difficult or impossible to make tablets by direct compression, because of the limitations of reasonable tablet size. For this reason, some drugs – like paracetamol – are marketed in a special directly compressible form in order to improve flow and/or binding properties.

Only a few studies have been carried out concerning the problems of direct compression of tablets with a high drug content. MANUDHANE *et al.* (1969) compressed a number of high dose drugs including ascorbic acid, sodium sul-

¹In honour of Professor POLDERMAN on the occasion of his retirement.

²Laboratory for Pharmaceutical Technology, State University, Antonius Deusinglaan 2, 9713 AW Groningen, The Netherlands.

phthiazole and sodium *p*-aminosalicylate with a general formula containing 60% of drug and equal parts of compressible starch (STA-Rx®1500) and microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101), which combinations resulted in adequate tablets. The authors, however, used drugs in a crystalline or granular form to improve the flow properties. SEBERT *et al.* (1976) prepared tablets containing 79% disulfiram by direct compression. Optimum tablet properties were achieved with 14% microcrystalline cellulose (Avicel PH 102), 5% sodium carboxymethyl starch (Primojel®) and 1% of both talc and magnesium stearate. GRAF and SAKR (1978) evaluated five directly compressible excipients for the compression of stomach extract tablets. The authors concluded that Avicel PH 101 and Avicel PH 102 were – in concentrations of 5–20% m/m – the most suitable excipients for direct compression.

In cases where wet granulation has an adverse effect on the stability of moisture sensitive drugs, the elimination of this step may increase chemical stability. For this reason several authors tried to prepare acetylsalicylic acid tablets by direct compression. KWAN and MILOSOVICH (1966) found that 20% of a special kind of amylose was an ideal dry binder for direct compression of 40 mesh USP acetylsalicylic acid crystals. MANUDHANE *et al.* (1969) compressed 20 mesh USP acetylsalicylic acid crystals with 20% STA-Rx 1500 and found the latter to be a much more effective dry binder than starch USP while STA-Rx gave equivalent or faster disintegration and dissolution times. CID and JAMINET (1971) found a decrease in drug release for acetylsalicylic acid with 5% of a disintegrant after storage for 6 months at 45°C, except for tablets with Primojel or potato starch. The FMC-Corporation recommends an acetylsalicylic acid tablet formulation containing 80% of 40 mesh acetylsalicylic acid with a combination of Avicel PH 101 and corn starch (*Avicel Bull.* 1974).

In the first two reports of this series on direct compression (BOLHUIS and LERK 1973; LERK *et al.* 1974), the tableting properties of excipients for direct compression and blends of these ex-

cipients were evaluated at different compression force levels. The results showed a strong dependence of the tablet properties on the compression force.

In the third report (BOLHUIS *et al.* 1979), it was illustrated for a low and a medium dosage range drug that knowledge of the properties and interactions of drugs, directly compressible excipients and other tablet vehicles can serve as a guide to the selection of appropriate additives in tablet formulation. The objective of this study was to illustrate that a knowledge of the properties of various directly compressible excipients can contribute to the ease with which a final formulation for a high dose drug is reached. The drug selected is acetylsalicylic acid. As the particle size of the drug may play a major role in flow and compression properties, three forms of acetylsalicylic acid with different particle size distributions were used. Tableting and tablet properties are evaluated for tablets, compressed at two compression force levels, both direct and after storage at normal and humid conditions, as described in part III of this series (BOLHUIS *et al.* 1979).

EXPERIMENTAL

Materials

Acetylsalicylic acid was used in three forms: 'feinkristallin' (40 mesh USP) and 'Pulver 150' (100 mesh USP) from Bayer, Leverkusen, W-Germany, and Rhodine® pulverisée from Rhône-Poulenc Industries, Paris, France. The directly compressible excipients microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101), microfine cellulose (Elcema® G250), amylose V and lactose EFK have been described in part I of this work (BOLHUIS and LERK 1973). The other materials used were: potato starch *Ph. Ned.* VI from Lamers en Indemans, 's-Hertogenbosch; corn starch *Ph. Ned.* VI from OPG, Utrecht; ferric ammonium sulphate and nitric acid (min. 65%), both analytical grade and salicylic acid 'reinst' from Merck, Darmstadt, W-Germany; sodium carboxymethyl starch (Primojel®) from Avebe BA Foxhol; colloidal silica (Aerosil®200) from Degussa, Frankfurt a/M, W-Germany and Boeson VP from C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a/R, W-Germany.

Methods

An air permeability technique was used to measure the specific surface by weight of acetylsalicylic acid. Particle densities were determined with a Beckman air comparison pycnometer, model 930. The volume specific diam-

eter ($\bar{d}_{vs}$) was calculated from the specific surface by weight (S_g) according to the equation $\bar{d}_{vs} = 6/\rho \cdot S_g$, where ρ is the density of the solid. Particle size distributions were determined by sieve analysis, as described in part I of this series (BOLHUIS and LERK 1973).

The tableting procedure was as described in part III of this series (BOLHUIS *et al.* 1979) using 13 mm, bevel-edged punches. The tablets contained 500 mg acetylsalicylic acid. The tablet weight was dependent on the formulation used. The methods for measurement of average tablet weight, relative weight standard deviation, crushing strength, friability, disintegration time and stability after storage have been described in part III of this series (BOLHUIS *et al.* 1979).

The dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets was determined using the USP apparatus. The dissolutions were performed in 900 ml 0.1 N hydrochloric acid at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. The basket rotated at 100 rpm. Samples were removed through a $1.2 \mu\text{m}$ membrane filter at 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 min. The samples were analysed after appropriate dilution with 0.1 N hydrochloric acid at 278 nm, using a Beckman model 25 spectrophotometer. The values given are the mean of two determinations.

Acetylsalicylic acid assays and the test for salicylic acid in tablets were performed as described in the *British Pharmacopoeia* 1973.

RESULTS AND DISCUSSION

Tablets from crystalline acetylsalicylic acid.

The formulations of tablets with crystalline acetylsalicylic acid are summarized in Table I. The acetylsalicylic acid used had a volume specific diameter ($\bar{d}_{vs}$) of $115 \mu\text{m}$; the particle size distribution, determined by sieve analysis, is given in Figure 1. Data of average tablet

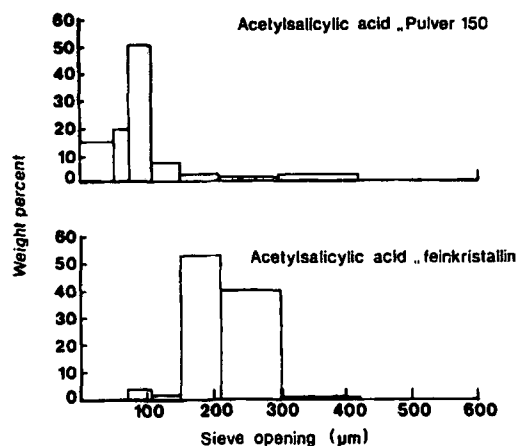


Fig. 1. Particle size distribution of acetylsalicylic acid 'feinkristallin' and acetylsalicylic acid 'Pulver 150'

weight, weight variation coefficient ($\bar{v}_g$) and acetylsalicylic acid content are given in Table II. Table III summarizes ejection force, measured during compression, the friability, crushing strength and disintegration time of the tablets.

As the properties of drugs with a high dosage range may play a large role in direct compression, at first tablets of plain crystalline acetylsalicylic acid were prepared (formulation A0). Whereas the drug exhibited adequate flow, binding and lubrication properties, the tablets did not disintegrate at all (Tables II and III). Addition of a common disintegrant like 20% potato starch (formulation A1) resulted in disintegrating tablets which, however, exhibited a high friability, expressed in percent

TABLE I. Formulations of tablets with crystalline acetylsalicylic acid (percentage of weight)

Materials	Formulation							
	A0	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
Acetylsalicylic acid	100	80	80	80	96	85.5	80	85.3
Avicel PH 101				20		12	12	
Elcema G250								12
Amylose V			20					
Potato starch		20						
Corn starch							8	
Primojel					4	2.5		2.5
Aerosil 200								0.2
Tablet weight (mg)	500	625	625	625	520.8	584.8	625	586.2

TABLE II. Average weight (mg), relative standard deviation ($\bar{v}_g$) and drug content of tablets with crystalline acetylsalicylic acid

Formulation	average weight	$\bar{v}_g$ (%)	acetylsalicylic acid content (%)
A0	490.4	0.45	100.2
A1	624.8	0.45	79.3
A2	624.7	0.45	81.1
A3	632.9	0.75	80.4
A4	532.9	0.35	96.0
A5	594.4	0.45	85.8
A6	631.5	1.00	81.9
A7	591.0	0.70	85.5

weight loss, in particular when compressed at a low compression force (Table III). For this reason, the starch has been replaced by a directly compressible excipient with both binding and disintegration properties (BOLHUIS and LERK 1973). Amylose V (formulation A2) increased the mechanical strength when compared with formulation A1, but the friability of

the tablets was still too high when compressed at 10 kN. In contrast, with an excipient with excellent binding properties like Avicel PH 101 (formulation A3) hard tablets with a low friability could be formed (Table III).

Though these tablets met the USP requirements for tablet disintegration, the latter was poor when the discs were omitted. Consequently the tablets remained intact during the dissolution test, resulting in a slow release of acetylsalicylic acid (Fig. 2). Combination of crystalline acetylsalicylic acid and 4% Primojel (formulation A4), as recommended by the manufacturer of Primojel, resulted in tablets with a fast drug release (Fig. 3), but a rather high friability (Table III). A combination of both Avicel PH 101 and Primojel (formulation A5) resulted in excellent tablets with both a low friability and a fast drug dissolution rate (Fig. 4). The Tables II and III and Figure 4 show that good quality acetylsalicylic acid tablets can also be obtained with combinations of Avicel PH 101 and corn starch (formulation A6), as rec-

TABLE III. Compression force (K_b), ejection force (UK), crushing strength (bvh), friability and disintegration time (UT) with and without discs, for tablets with crystalline acetylsalicylic acid. The longest of 6 individual disintegration times is given in brackets

Formulation	K _b (kN)	UK (N)	bvh (kg)	friability (%)	UT (s)			
					+ disc		- disc	
<i>Compression force about 10 kN</i>								
A0	10.5	200	3.5 ± 0.3	2.8	>1800		>1800	
A1	10.4	230	2.4 ± 0.6	100.0	<5	(<5)	6	(6)
A2	10.1	250	4.2 ± 0.2	3.6	12	(13)	13	(15)
A3	10.6	320	8.7 ± 0.7	0.9	35	(40)	410	(490)
A4	9.8	220	4.1 ± 0.6	2.6	13	(13)	15	(15)
A5	10.2	260	6.3 ± 0.5	1.3	9	(9)	10	(10)
A6	10.2	260	5.7 ± 0.4	2.1	7	(8)	10	(12)
A7	10.3	370	5.5 ± 0.3	1.4	9	(10)	11	(12)
<i>Compression force about 20 kN</i>								
A0	19.9	230	5.0 ± 0.4	1.9	>1800		>1800	
A1	19.9	290	6.3 ± 0.6	3.4	7	(8)	8	(10)
A2	20.2	300	9.2 ± 0.4	1.3	28	(29)	29	(31)
A3	19.8	350	13.0 ± 0.4	0.5	105	(112)	>1800	
A4	20.1	240	6.2 ± 0.5	2.5	15	(16)	22	(23)
A5	19.8	310	10.1 ± 0.3	0.6	16	(17)	17	(18)
A6	19.8	330	10.8 ± 0.7	0.7	10	(12)	18	(29)
A7	19.7	380	9.4 ± 0.5	0.2	19	(22)	38	(42)

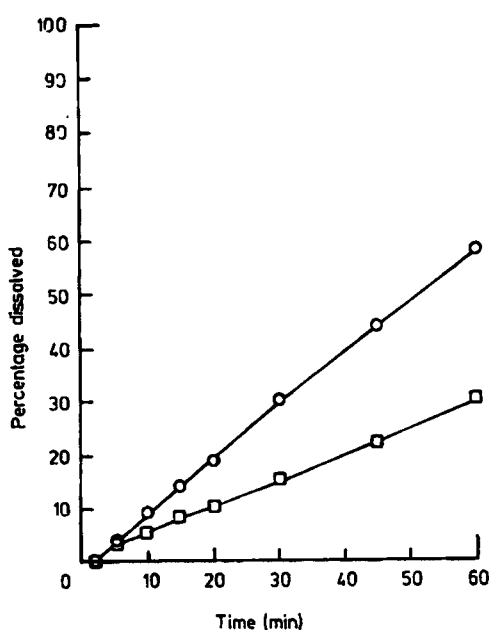


Fig. 2. Dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets according to formulation A3 compressed at 10 kN (○) and 20 kN (□), respectively

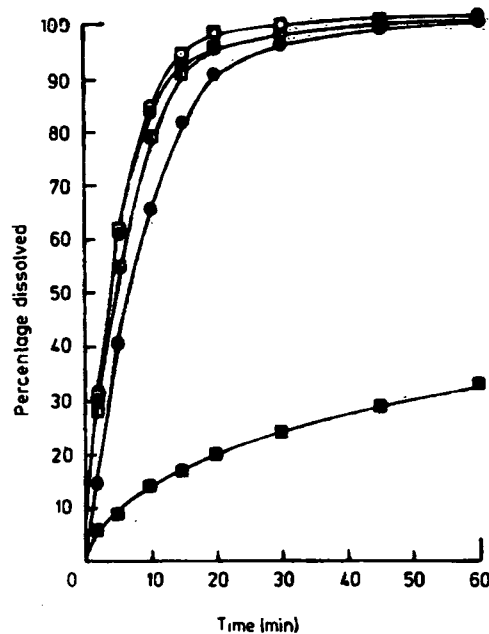


Fig. 3. Dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets according to formulation A4, compressed at 10 kN (○, ⊙, ●) and 20 kN (□, ⊠, ■), respectively, determined just after compression (○, □), or after 8 weeks storage at 20°C and 50% relative humidity (⊙, ⊠) and 85% relative humidity (●, ■), respectively

ommended by the manufacturer of Avicel, and with the combination Elcema G250, Primojel and Aerosil (formulation A7). Aerosil was included in the latter to improve the binding properties of Elcema.

As tablets, prepared according to the formulations A4-A7 seemed to be superior, compared with the formulations A1-A3, they were evaluated relative to changes in physical characteristics following stability tests. The results are listed in Table IV.

Storage for eight weeks at 20°C and a relative humidity of 50% had little effect on the tablet properties, apart from a slight increase in tablet hardness. After storage at 20°C and 85% relative humidity, tablets from the formulations A6 and A7 – compressed at 10 kN – exhibited an increase in friability, but maintained their excellent tablet properties when compressed at 20 kN (Table IV and Fig. 4). Acetylsalicylic acid tablets with Primojel as the only excipient (formulation A4), compressed at 20 kN did not disintegrate within 30

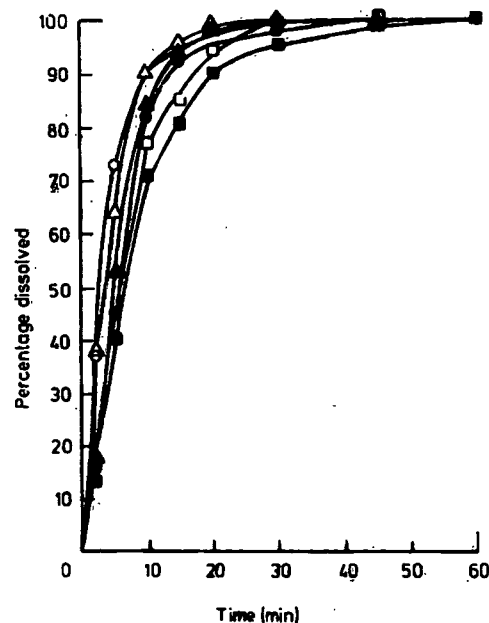


Fig. 4. Dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets according to the formulations A5 (○, ●), A6 (□, ■) and A7 (△, ▲), respectively, determined just after compression (○, □, △) or after 8 weeks storage at 20°C and 85% relative humidity (●, ■, ▲), respectively

TABLE IV. Changes in crushing strength (bvh), friability and disintegration time (UT) of tablets with crystalline acetylsalicylic acid after storage at 20°C and 50% or 85% relative humidity

Formulation	bvh (kg)			friability (%)			UT (s) without discs		
	direct	8 weeks 50% relative humidity	8 weeks 85% relative humidity	direct	8 weeks 50% relative humidity	8 weeks 85% relative humidity	direct	8 weeks 50% relative humidity	8 weeks 85% relative humidity
<i>Compression force about 10 kN</i>									
A4	4.1 ± 0.6	5.4 ± 0.3	5.8 ± 0.3	2.6	1.6	0.7	15	16	205
A5	6.3 ± 0.5	7.2 ± 0.3	7.1 ± 0.3	1.3	1.8	1.4	10	10	14
A6	5.7 ± 0.4	6.6 ± 0.6	6.1 ± 0.6	2.1	2.7	3.5	10	8	12
A7	5.5 ± 0.3	5.7 ± 0.3	4.0 ± 0.4	1.4	2.0	3.8	11	11	14
<i>Compression force about 20 kN</i>									
A4	6.2 ± 0.5	7.4 ± 0.3	8.1 ± 0.4	2.5	2.1	0.5	22	25	>1800
A5	10.1 ± 0.3	11.7 ± 0.4	12.1 ± 0.4	0.6	0.4	0.8	17	18	25
A6	10.8 ± 0.7	12.0 ± 0.6	11.3 ± 0.8	0.7	0.6	1.1	18	16	17
A7	9.4 ± 0.5	10.3 ± 0.4	7.3 ± 0.4	0.2	0.3	0.3	38	21	31

min. Consequently, the dissolution rate of acetylsalicylic acid was found to be low (Fig. 3). This effect may be caused by salicylic acid, formed by hydrolysis of acetylsalicylic acid at the pore surface, as reported by LEESON and MATTOCKS (1958) and MARTIN (1971). Owing to this, the pores may become largely hydrophobic, as the contact angle of salicylic acid has been found to be 103° compared with 74° for acetylsalicylic acid (LERK *et al.* 1976). The partly hydrophobic pore surface, in combination with the small pore size of tablets compressed at a high compression force, will – according to WASHBURN's equation – result in a slow water penetration and hence a long disintegration time.

Preliminary results have shown that the hydrolysis of acetylsalicylic acid is promoted by the alkaline Primojel. This is strongly indicated by the fact that tablets of formulation A4 did not meet the BP 1973 requirements of the salicylic acid limit. The other tablets contained as much or less salicylic acid than is permitted in the monograph i.e. 0.15 per cent.

The fast disintegration of tablets from the formulations A5 and A7 both containing Primojel, may be attributed to the lower Primojel content and the presence of hydrophylic ve-

hicles in the tablets, promoting water penetration.

Tablets from formulation A5 kept their overall superior properties after storage at 20°C and 85% relative humidity (Table IV and Fig. 4).

Tablets from acetylsalicylic acid powder

Two kinds of acetylsalicylic acid were used: 'Acetylsalicylsäure Pulver 150' (100 mesh USP) with a $\bar{d}_{v,50}$ of 50 μ m and a finer product 'Rhodi-

TABLE V. Formulations of tablets with powdered acetylsalicylic acid (percentage of weight)

Materials	Formulation				
	B1	B2	B3	B4	B5
Acetylsalicylic acid (Pulver 150)	87.1	66.5		69	
Acetylsalicylic acid (Rhodine pulverisée)			66.5		69
Potato starch		6.7	6.7		
Primojel	4			4.4	4.4
Avicel PH 101	8	10	10	10	10
Lactose EFK		16.6	16.6	16.4	16.4
Aerosil 200	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2
Boeson VP	0.5				
Tablet weight (mg)	574.1	751.9	751.9	724.6	724.6

TABLE VI. Average weight, relative standard deviation ($\bar{v}_g$) and drug content of tablets with acetylsalicylic acid powder

Formulation	mean weight $\bar{v}_g$ (mg)	(%)	acetylsalicylic acid content (%)
B1	570.0	0.3	86.7
B2	732.7	0.4	67.1
B3	756.7	0.8	66.7
B4	722.4	0.4	68.3
B5	730.8	0.8	69.3

ne pulverisée' with a $\bar{d}_{vs}$ of 32 μm . The particle size distribution of the former, determined by sieve analysis, is given in Figure 1. Table v lists the formulations of the tablets prepared and the tablet weight. As the acetylsalicylic acid powders were not free flowing, tablets without excipients could not be made. The results of the tests on the various formulations are summarised in the Tables VI and VII. The data for tablets from formulation B1 and the drug dissolution profile (Fig. 5) show that excellent tablets can be made from acetylsalicylic acid 'Pulver 150' with a combination of Avicel PH 101 and Primojel.

Due to the large specific surface of the acetylsalicylic acid, 0.4% Aerosil 200 was needed to obtain adequate flow properties

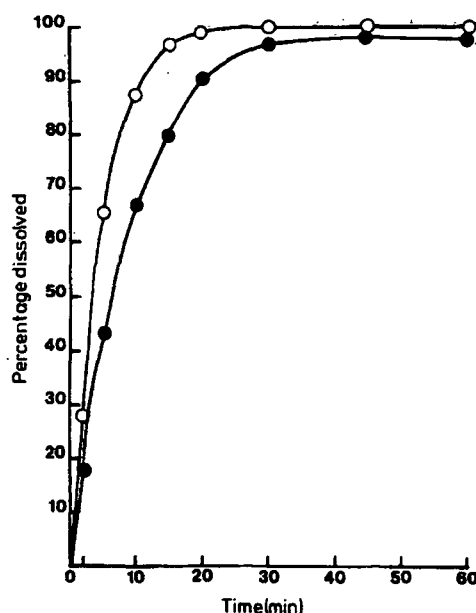


Fig. 5. Dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets according to formulation B1, compressed at 20 kN, determined just after compression (○) or after 8 weeks storage at 20°C and 85% relative humidity (●)

(Table VI). Adhesion to the punches and the die could be reduced by the addition of 0.5% Boeson VP. Other tablet anti-adhesives like talc, Cutina® HR, and stearic acid powder, used

TABLE VII. Compression force (K_b), ejection force (UK), crushing strength (bvh), friability and disintegration time (UT) with and without discs for tablets with acetylsalicylic acid powder. The longest of 6 individual disintegration times is given in brackets

Formulation	K _b (kN)	UK (N)	bvh (kg)	friability (%)	UT (s)			
					+ disc		- disc	
<i>Compression force about 10 kN</i>								
B1	9.9	240	6.6 ± 0.3	1.3	16	(17)	12	(13)
B2	9.9	400	7.4 ± 0.5	2.0	14	(15)	40	(60)
B3	9.5	390	6.8 ± 1.3	2.4	15	(16)	100	(130)
B4	9.8	410	7.2 ± 0.3	1.8	16	(17)	16	(17)
B5	10.0	390	7.3 ± 0.7	2.3	17	(18)	18	(19)
<i>Compression force about 20 kN</i>								
B1	19.4	230	10.7 ± 0.8	0.8	26	(29)	21	(22)
B2	19.7	490	14.2 ± 0.7	1.2	35	(40)	170	(220)
B3	19.0	430	13.3 ± 1.2	1.0	150	(220)	>1800	
B4	19.7	490	13.2 ± 0.6	0.8	32	(33)	34	(37)
B5	21.3	470	14.0 ± 0.6	0.6	49	(52)	48	(56)

in concentrations of 0.5 and 1.0%, respectively, gave less satisfactory results. The same formulation with finer acetylsalicylic acid particles (Rhodine pulverisée) could not be tabletted because of its poor flow characteristics.

In the formulations B2 and B3, lactose EFK has been added to improve the flow characteristics of the blends. The results in Table VI show a low weight variation, even for tablets with Rhodine pulverisée (formulation B3). Comparing formulation B2 and B3 in Table VII shows, however, that the disintegration time of tablets with Rhodine pulverisée compressed at 20 kN, was very poor when measured without using discs, although these tablets met the USP disintegration requirements. Figure 6 illustrates the corresponding difference in drug release. Replacement of potato starch by Primo-jel (formulation B4 and B5) improved both disintegration and drug dissolution, as can be seen from Table VII and Figure 7.

The changes in physical tablet properties after storage are summarised in Table VIII.

Storage at 20°C and 50% relative humidity had little effect on the tablet properties. After storage at 20°C and 85% relative humidity, the disintegration time increased for all tablets investigated. The largest increase was found for tablets from the formulations B2 and B3. As could be expected, these tablets showed a reduced acetylsalicylic acid release (Fig. 6). Tablets from the formulations B4 and B5 gave a marked increase in disintegration time, when compressed at 20 kN; the reduction in dissolution velocity was larger for tablets with Rhodine pulverisée (Fig. 7). The properties of acetylsalicylic acid tablets, prepared according to formulation B1, remained satisfactory after storage at 85% relative humidity (Table VIII and Fig. 5). In addition this formulation has the advantage over the other formulations of having a low percentage of excipients, thus a lower tablet weight.

CONCLUSIONS

Acetylsalicylic acid tablets from both crystal-

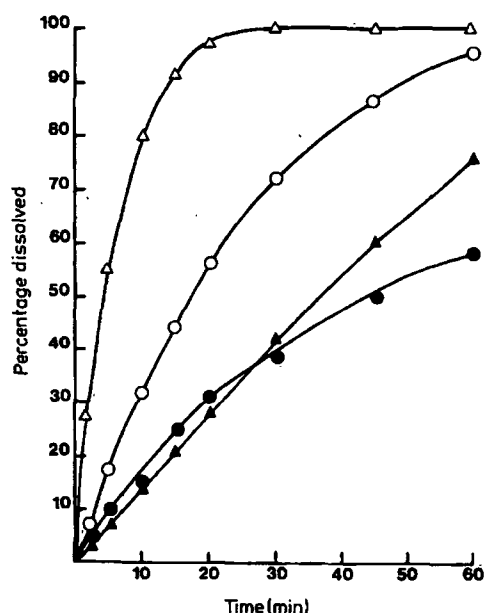


Fig. 6. Dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets according to the formulations B2 (Δ , $\blacktriangle$) and B3 ($\circ$, $\bullet$), respectively, compressed at 20 kN, determined just after compression (Δ , $\circ$) or after 8 weeks storage at 20°C and 85% relative humidity ($\blacktriangle$, $\bullet$).

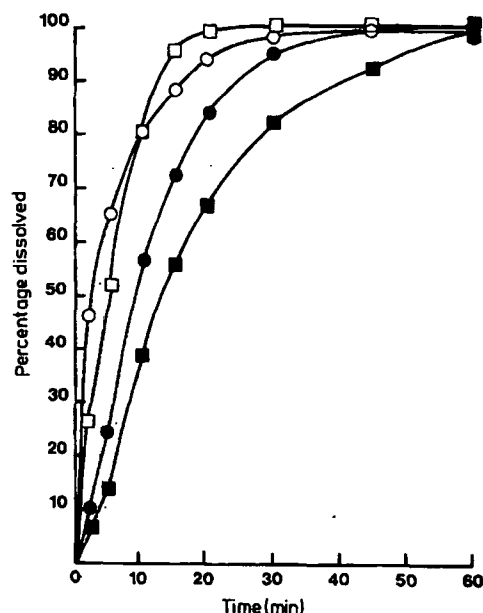


Fig. 7. Dissolution profile of acetylsalicylic acid from tablets according to the formulations B4 ($\circ$, $\bullet$) and B5 ($\square$, $\blacksquare$), respectively, compressed at 20 kN, determined just after compression ($\circ$, $\square$) or after 8 weeks storage at 20°C and 85% relative humidity ($\bullet$, $\blacksquare$).

TABLE VIII. Changes in crushing strength (bvh), friability and disintegration time (UT) of tablets with acetylsalicylic acid powder after storage at 20°C and 50% or 85% relative humidity

Formulation	bvh (kg)			friability (%)			UT (s) without discs		
	direct	8 weeks 50% relative humidity	8 weeks 85% relative humidity	direct	8 weeks 50% relative humidity	8 weeks 85% relative humidity	direct	8 weeks 50% relative humidity	8 weeks 85% relative humidity
<i>Compression force about 10 kN</i>									
B1	6.6 ± 0.3	6.7 ± 0.5	5.8 ± 0.3	1.3	1.6	1.9	12	19	27
B2	7.4 ± 0.5	7.8 ± 0.4	7.1 ± 0.8	2.0	1.7	2.9	40	53	155
B3	6.8 ± 1.3	7.2 ± 0.9	6.9 ± 0.7	2.4	2.6	2.9	100	125	235
B4	7.2 ± 0.3	7.2 ± 0.6	5.9 ± 0.4	1.8	2.2	2.6	16	16	32
B5	7.3 ± 0.7	7.9 ± 1.0	6.1 ± 0.7	2.3	1.6	2.1	18	18	40
<i>Compression force about 20 kN</i>									
B1	10.7 ± 0.8	11.3 ± 0.5	9.7 ± 0.4	0.8	0.5	0.6	21	28	70
B2	14.2 ± 0.7	14.5 ± 0.6	12.9 ± 1.2	1.2	1.0	1.1	170	180	920
B3	13.3 ± 1.2	14.0 ± 0.8	13.7 ± 0.6	1.0	1.2	1.4	>1800	>1800	>1800
B4	13.2 ± 0.6	14.3 ± 0.5	11.3 ± 0.8	0.8	0.8	2.0	34	34	230
B5	14.0 ± 0.6	15.2 ± 0.4	12.4 ± 0.9	0.6	0.7	0.7	48	44	420

line or powdered acetylsalicylic acid can be prepared by direct compression, using directly compressible excipients or blends of them, as reported in part I and part II of this work.

For crystalline acetylsalicylic acid, the addition of a directly compressible excipient with both disintegrating and binding properties in combination with a swelling disintegrant like Primojel resulted in tablets with good disintegration properties and a fast drug release. Primojel seemed, however, to promote acetylsalicylic acid hydrolysis on storage at humid conditions, resulting in poor disintegration for tablets without hydrophylic excipients. Using powdered acetylsalicylic acid, the attention was focussed on improvement of both flow and disintegration properties. When using fine acetylsalicylic acid powder, adequate flow properties could only be obtained when a proper quantity of a good flowing excipient like lactose EFK was incorporated in the formulation. The addition of the lactose had, however, a deleterious effect on the disintegration properties of the tablets.

In conclusion, the results illustrate that a high dosage range drug like acetylsalicylic acid

can be tableted by direct compression to good quality tablets by a proper choice of the excipients. The increase in disintegration time and the corresponding decrease in drug release, as found for some formulations after storage at 20°C and 85% relative humidity was shown to be dependent on acetylsalicylic acid particle size, compression force and tablet formulation i.e. the excipients used.

The results of an investigation on the effect of tablet excipients on acetylsalicylic acid stability and the relation between salicylic acid formed and physical tablet properties will be presented in a future publication.

REFERENCES

- Avicel Bulletin PH-9 (1974).
 BOLHUIS, G. K., and C. F. LERK (1973) *Pharm. Weekblad* 108, 469.
 BOLHUIS, G. K., C. F. LERK, J. R. MOES and C. W. A. MULDER (1979) *Pharm. Weekblad Sci. Ed.* 1, 203.
 CID, E., and F. JAMINET (1971) *J. Pharm. Belg.* 26, 38.
 GRAF, E., and A. SAKR (1978) *Pharm. Ind.* 40, 165.
 KWAN, K. C., and G. MILOSOVICH (1966) *J. Pharm. Sci.* 55, 340.
 LEESON, L. J., and A. M. MATTOCKS (1958) *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 47, 329.

LERK, C. F., G. K. BOLHUIS and A. H. DE BOER (1974) *Pharm. Weekblad* 109, 945.

LERK, C. F., A. J. M. SCHOONEN and J. T. FELL (1976) *J. Pharm. Sci.* 65, 843.

MANUDHANE, K. S., A. M. CONTRACTOR, H. Y. KIM and R. F. SHANGRAW (1969) *J. Pharm. Sci.* 58, 616.

MARTIN, B. K. (1971) in: *Advances in Pharmaceutical Sciences* Vol. 3 (H. S. BEAN, A. H. BECKETT and J. E.

CARLESS, Eds.), Academic Press, London and New York, 129.

SEBERT, P., J. BARDON, M. ROLLET and N. ROBELIN (1976) *Ann. Pharm. Franc.* 34, 115.

Received May 1979.

Accepted for publication August 1979.



US005191114A

United States Patent [19]
Chen**[11] Patent Number: 5,191,114**
[45] Date of Patent: Mar. 2, 1993**[54] PROCESS FOR ENHANCING THE FLOW CHARACTERISTICS OF IBUPROFEN****[75] Inventor: Jivn-Ren Chen, Shreveport, La.****[73] Assignee: Sage Pharmaceuticals, Inc.,
Shreveport, La.****[21] Appl. No.: 773,258****[22] Filed: Oct. 9, 1991****[51] Int. Cl.⁵ C07C 53/134****[52] U.S. Cl. 562/496; 427/189;
424/465****[58] Field of Search 562/494, 496; 427/189;
424/80, 465****[56] References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,476,248	10/1984	Jordon	562/494
4,690,834	9/1987	Appelgren et al.	427/189
4,904,477	2/1990	Ho et al.	424/465
4,910,023	3/1990	Botzolakis	424/470
4,911,921	3/1990	Denton et al.	424/80
4,994,604	2/1991	Tung et al.	562/401

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0172014 12/1985 European Pat. Off. .

0241126 3/1987 European Pat. Off. .

Primary Examiner—Paul J. Killos*Attorney, Agent, or Firm*—John M. Harrison**[57] ABSTRACT**

Direct compressible ibuprofen particles are formed by treating commercially available, dry ibuprofen with a hydrophilic solvent in one embodiment, a mixture of a hydrophilic solvent and one or more hydrophobic organic solvents in a second embodiment and one or more hydrophobic organic solvents in a third embodiment, to change at least the external crystalline shape of the ibuprofen from a flow-retarding shape to a free-flowing, easily compressible configuration. A typical hydrophilic solvent is water and among the hydrophobic solvents which may be used are acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl and N-propyl alcohol. Direct compressible ibuprofen particles having superior flow characteristics may also be prepared by mixing commercially available, dry ibuprofen with micron size, amorphous silica gel in various formulations.

27 Claims, No Drawings

PROCESS FOR ENHANCING THE FLOW CHARACTERISTICS OF IBUPROFEN

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

This invention relates to therapeutic agents and more particularly, to pharmaceutical compositions and preparations containing the analgesic and non-steroidal anti-inflammatory compound, ibuprofen. These compositions are extensively used and are of great value in the treatment of pain and inflammation, particularly in reducing discomfort from various types of arthritis. The chemical formulation for ibuprofen is $(\pm)$ -2-(p-Isobutylphenyl) propionic acid [Ibuprofen] and S-(+)-2-(p-Isobutylphenyl) propionic acid [S-(+)-ibuprofen] and are normally supplied in crystalline form. However, it has been found that crystalline ibuprofen normally received commercially from chemical suppliers cakes easily and exhibits poor flow properties, particularly after storage over a long period of time. Accordingly, when used without any further treatment in tableting and capsule-filling equipment for which acceptable powder flow characteristics are essential to product processing, significant caking and other flow problems may arise, both during transfer of the ibuprofen from one place to another and during the tableting or capsule-filling process. Consequently, it has been found expedient to combine the raw ibuprofen with pharmaceutically acceptable excipients to form granules containing from about 50 to about 90 percent by weight ibuprofen. These granules exhibit much better hardness and free-flowing properties and characteristics than the unmixed, commercially-available crystalline ibuprofen and are more stable over a longer period of time.

It is therefore desirable to formulate ibuprofen particles which exhibit satisfactory free-flowing characteristics in order to more efficiently and expeditiously manufacture ibuprofen tablets and capsules. This objective is achieved in a first embodiment by mixing the commercial grade ibuprofen powder or crystals with a hydrophilic solvent such as hot water. In a second embodiment the ibuprofen is mixed with a mixture of a hydrophilic solvent such as water and one or more hydrophobic solvents, such as acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, the latter group of which are miscible with water. In a third embodiment of the invention, the ibuprofen is mixed with one or more of the hydrophobic organic solvents innumeraed above, to create a more free-flowing ibuprofen product. The granulating liquid operates in each case to melt or partially dissolve and change the shape of at least the surface crystalline structure of the ibuprofen particles from a flow-retarding, generally rectangular shape to a free-flowing and easily compressible cubic or irregular configuration. In the case of a granulating liquid containing both a hydrophilic and one or more hydrophobic solvents, mixing is conducted at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C. and the ratio of concentration of the hydrophilic solvent to the hydrophobic solvent may range from 0.5 to 99.5, depending upon the chosen material source, equipment used and process conditions.

In a fourth embodiment of the invention, direct compressible ibuprofen particles having superior dry flow characteristics are prepared by mixing commercially available, dry ibuprofen with micron size amorphous silica gel (SiO₂) in a weight percent of from about 0.05

to about 5.0 percent of the weight of the ibuprofen. The silica gel component acts to coat, and therefore minimize adhesion, of the ibuprofen particles, and may be used in any one of several commercially available materials, including "fumed", or synthetic silica or a coagulated aerosol of synthetic silica, in non-exclusive particular.

2. Description of the Prior Art

Various ibuprofen compositions, as well as processes of manufacture and purification, are well known in the art.

European Patent Application No. 0241126, entitled "Therapeutic Agents" details a solid pharmaceutical composition which includes granules consisting of an aggregate of ibuprofen crystals which have advantageous free flowing, compression and formulation properties. The solid composition is essentially non-friable and includes no excipients. However, solid dosage formulations produced by mixing a composition according to the invention with appropriate formulation excipients, may also be prepared. The median crystalline particle size of the crystalline ibuprofen prepared according to the invention is said to be in the range of 5-100 microns and damp ibuprofen is preferred for employment in a wet granulation process to formulate the solid ibuprofen composition.

European Patent Application No. 172014 relates to a granular pharmaceutical composition which includes ibuprofen. The application states that in order to effect effective disintegration of the compacted granules in the dosage forms, the granules must contain an excipient, which is identified as croscarmellose sodium. The granules disclosed contain about 85-99 percent by weight ibuprofen and from about 1 percent to about 15 percent by weight croscarmellose sodium.

Japanese Patent Application No. 120,616 also relates to granular pharmaceutical compositions which include ibuprofen. The patent details a process by which the desired granules may be produced by heat melting ibuprofen powder and subsequently cooling the powder until the melt is solidified, after which the solid melt is crushed into granules. The patent notes that the process is time-consuming, particularly in the cooling stage, wherein the resulting granules are characterized by solid blocks of crystalline ibuprofen.

U.S. Pat. No. 4,690,834, entitled "Process for Coating Solid Particles" details a process for coating solid particles using a material which is highly viscous or solid at room temperature. The coating material and particulate material to be coated are introduced into a mixing disc apparatus, where the coating material forms a finely divided mist for coating the particulate material.

U.S. Pat. No. 4,911,921, entitled "High Ibuprofen Content Granulations", details a granular pharmaceutical composition containing 85-99 percent ibuprofen, 0.9 to about 15.0 percent binder and 0.1 to about 5.0 percent polyvinylpyrrolidone, wherein the polyvinylpyrrolidone defines a film with a portion of the binder to form agglomerates. Ibuprofen may be fluidized with a portion of the binder in a fluid bed apparatus and sprayed with aqueous dispersion of polyvinylpyrrolidone and the remainder of the binder. This granulation may be subsequently blended with additional excipients and, optionally, additional active pharmaceutical ingredients, for direct compression into tablets.

U.S. Pat. No. 4,904,477, entitled "Spray Dried Ibuprofen Compositions", is drawn to a spray dried ibuprofen composition.

profen composition suitable for direct compression into tablets and including a spray dried dispersion in water of ibuprofen, pregelatinized starch, a disintegrate and a wetting agent for the ibuprofen.

U.S. Pat. No. 4,994,604, entitled "Formation and Resolution of Ibuprofen Lysinate; Salt Formation In Aqueous-Organic Solvent Mixture Followed by Preferential Crystallization", details a process for the formation and resolution of (S) ibuprofen-(S)-lysine by preferential crystallization to separate a pair of diastereomeric salts, (S) ibuprofen-(S)-lysine and (R)-ibuprofen-(S)-lysine.

It is an object of this invention to provide a process for producing direct compressible ibuprofen which is suitable for mixing with various pharmaceutically-acceptable excipients and compression into tablets or filling capsules, by granulating commercial grade ibuprofen with a hydrophilic solvent such as water at 25° C. to 85° C., or a mixture of hydrophilic and hydrophobic solvents, or hydrophobic solvent(s), to alter the crystalline surface of the ibuprofen.

Another object of this invention is to provide a method for producing direct compressible ibuprofen particles which are suitable for mixing with various pharmaceutically acceptable excipients and compression into tablets or filling capsules, which method includes mixing 100 parts of commercially available, dry ibuprofen with 10 to 30 parts of a mixture of hydrophobic and hydrophilic solvents, wherein the crystalline surface of the ibuprofen is first dissolved by one or more hydrophobic solvents such as acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, in non-exclusive particular, and then recrystallize by the hydrophilic solvent component such as pharmaceutically acceptable water, to produce favorable ibuprofen dry flow characteristics.

Yet another object of this invention is to provide a method or process for producing direct compressible ibuprofen which is suitable for mixing with various pharmaceutically-acceptable excipients and compression into tablets and filling capsules, by mixing commercial grade ibuprofen with a hydrophobic organic solvent or combination of organic solvents selected from the group, acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, in non-exclusive particular, in a ratio of ibuprofen powder 100 parts to solvent 10 to 30 parts by weight, in which the crystalline surface of the ibuprofen is dissolved by the solvent and recrystallized slowly into an ibuprofen crystalline structure having favorable dry flow characteristics after evaporation of the solvent or solvents.

Still another object of the invention is to provide a method or process for producing direct compressible ibuprofen particles which are suitable for combination with other pharmaceutically acceptable excipients and compression into tablets or filling capsules, by mixing 100 parts of commercial grade ibuprofen with 10 to 30 parts of a hydrophilic solvent such as pharmaceutically acceptable water at a temperature in the range of from about 25° C. to about 85° C., wherein the crystalline surface of ibuprofen is then instantaneously melted and recrystallized in a mixing bed to form a desirable surface for direct compression or capsule-filling purposes.

Another object of this invention is to provide a method for producing direct compressible ibuprofen from commercially available, dry ibuprofen, which method includes mixing the dry ibuprofen with a micron size, amorphous silica gel (SiO₂) to facilitate coat-

ing the dry ibuprofen particles with silica gel and realizing desirable free-flowing characteristics of the coated ibuprofen particles.

Still another object of this invention is to provide a method for providing direct compressible ibuprofen particles from commercially available, dry ibuprofen, which includes coating the dry ibuprofen with either a coagulated aerosol of synthetic silica gel or a hydrophilic, fumed (pyrogenic) silica gel or micron size amorphous silica gel to facilitate coating of the flow-inhibiting crystalline structure of the dry ibuprofen into free-flowing, coated ibuprofen particles which are suitable for mixing with selected pharmaceutically acceptable excipients and direct compression into tablets or filling capsules.

SUMMARY OF THE INVENTION

These and other objects of the invention are provided in a method or process for producing direct compressible ibuprofen which is formulated in a first preferred embodiment by mixing dry, commercially available ibuprofen with heated, purified water or with water and a mixture of a pharmaceutically acceptable hydrophobic organic solvent which is miscible with water or with a hydrophobic organic solvent selected from at least one of the group, acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, to facilitate alteration of the crystalline ibuprofen structure from a flow-inhibiting configuration to a free-flowing configuration. In a second preferred embodiment the free-flowing ibuprofen crystalline structure is facilitated by mixing the dry, commercially available ibuprofen with micron size, amorphous silica gel (SiO₂) which may be in the form of a coagulated aerosol of synthetic silica or fumed silica gel, in non-exclusive particular, to facilitate free-flowing characteristics of the ibuprofen.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In a first preferred embodiment of the invention, commercial grade, dry ibuprofen is converted from a flow inhibiting, easily caking, raw product to a free-flowing, easily compressible pharmaceutical grade material by mixing the raw ibuprofen with a granulating agent. The granulating agent may include a hydrophilic solvent such as pharmaceutically acceptable, distilled or otherwise purified USP water at 25° C. to 85° C., which heated water melts at least the outer crystalline structure of the ibuprofen and alters the crystalline structure to a more free-flowing configuration. Since the melting point of the ibuprofen is about 73° C., the heated water is able to effect the desired crystalline structure change without adversely affecting the therapeutic properties of the ibuprofen. The altered, wet ibuprofen is then air dried or oven dried and screened by conventional techniques to produce a highly free-flowing, pharmaceutical grade ibuprofen which is ready for tableting or placement in capsules. Alternatively, the granulating liquid may include a mixture of a hydrophilic solvent such as purified water and one or more hydrophobic organic solvents such as acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, in non-exclusive particular, wherein the crystalline structure of the ibuprofen is dissolved and altered at a lower temperature. Under circumstances where both the hydrophilic and hydrophobic solvents are utilized, small amounts of hydrophobic solvent are most preferably used to partially dissolve the ibuprofen and are recryst-

tallized by the water, thereby changing only the surface characteristics of the crystals to produce a more free-flowing product. Accordingly, the solvent is easily evaporated from the solvent-ibuprofen mixture after the surface alteration process and the resulting free-flowing ibuprofen can be air or oven dried and screened as described above, according to conventional techniques. The resulting product is then ready for mixing with selected excipients and tableting or filling capsules in conventional manner. In yet another alternative embodiment of the invention the raw, dry, commercially available ibuprofen may be mixed with one or more hydrophobic organic solvents such as acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, in non-exclusive particular, in the absence of water to effect the desired crystalline alteration and prepare the ibuprofen for tableting and introduction into capsules. As in the case of the hydrophilic-hydrophobic solvent combination, the hydrophobic solvent treatment as a granulating liquid is most preferably effected using small amounts of the solvent or solvents to facilitate the desired crystalline alteration and slow evaporation of the solvent or solvents for optimum drying of the altered ibuprofen product. The ibuprofen is then conventionally dried by air or in an oven, if necessary, screened and subsequently compressed into tablets with selected excipients or introduced into the capsules. It will be appreciated by those skilled in the art that under circumstances where the hydrophilic and hydrophobic solvents, as well as the hydrophobic solvent or solvents alone, are utilized to alter the crystalline structure of the ibuprofen, a preferred temperature range within which to effect the crystal-altering process is from about 20° C. to about 100° C. A more preferred temperature range within which to effect the solvent-ibuprofen mixing is from about 20° C. to about 30° C., and a most preferred temperature for treating the raw, dry, commercially available ibuprofen with the hydrophilic and hydrophobic or hydrophobic solvent or solvents is about 25° C.

In another preferred embodiment of the invention, free-flowing, direct compressible ibuprofen may be prepared by mixing commercial grade, dry ibuprofen with a micron size amorphous silica gel, or silicon dioxide, in order to coat the undesirably shaped ibuprofen particles and facilitate a more free-flowing crystalline structure. A typical formulation for the micron size amorphous silica gel is a coagulated aerosol of synthetic silica marketed as "Aerosil 200" by Degussa Corporation of Plano, Tex. The "Aerosil 200" product is known as a free-flow lubricating and release agent (FLR complex) and has been found through the investigations of this invention to exhibit good coating characteristics for adhering to and enhancing the flow properties of the ibuprofen particles.

Another silicon dioxide silica gel product which has been found in the investigations of this invention to favorably coat commercial grade, dry ibuprofen is a syloid silica gel product known as "Syloid silicas FP", manufactured by W. R. Grace Corporation of Baltimore, Maryland. The syloid silica gel product is manufactured by reacting sodium silicate with sulfuric acid and is characterized by a micron size, odorless, tasteless, amorphous white powder which is chemically inert and adheres tightly to the ibuprofen particles to change the configuration of the particles and create a more free-flowing, dry ibuprofen product. Syloid silica gels are known in the pharmaceutical industry as anti-

caking agents, glidants, liquid carriers (or moisture scavengers) and dispersants. The syloid silica gels are characterized by an internal structure of sponge-like pores which imparts an extremely high adsorptive capacity and renders the powder an efficient carrier for active organic ingredients. The syloid silica gels are very efficient in absorbing moisture in the millions of internal pores, thereby preventing subsequent degradation of the ibuprofen product by excess moisture. Furthermore, the syloid silica gels also coat and separate each particle of ibuprofen to maintain the particles in a free-flowing state through the various hoppers, filling devices and machinery used in the process of creating the various solid ibuprofen dosage forms and filling capsules. It has been found that as little as 0.05% to about 1.0% of syloid silica gel by weight will maintain the particles of ibuprofen in a free-flowing condition. The syloid silica gels are typically finely-divided, chemically inert, 99.8% silica dioxide and are manufactured synthetically by a process which yields a different structure from pyrogenic, fumed silica dioxide such as "Aerosil 200". Syloid silica gels also offer superior direct compressibility properties when compared with other silicon dioxide products.

Still another variation of the silicon dioxide silica gel products which may be utilized to enhance the free-flowing characteristics of dry, commercially available ibuprofen according to the investigations of this invention is a fumed or pyrogenic silicon dioxide sold under the trademark, "Cab-O-Sil", by the Cabot Corporation of Boston, Mass. The "Cab-O-Sil" silicon dioxide product is characterized by extremely small particle size and an enormous surface area and is produced by the hydrolysis of silicon tetrachloride vapor in a flame of hydrogen and oxygen. The "Cab-O-Sil" product is compatible with ibuprofen particles to form tablets and filling of capsules, since it has been found to coat the ibuprofen particles and facilitates a better free-flowing characteristic of the particles. The "Cab-O-Sil" silica dioxide has been observed to achieve the desired freeflow function in ibuprofen through the following mechanisms: when added to dry, commercially available ibuprofen it promotes free flow by functioning as an anti-blocking and anti-friction agent. Furthermore, the sub-microscopic size of the "Cab-O-Sil" particles permits these particles to move easily between the larger particles of the ibuprofen powder, thereby lending an additional anti-friction characteristic to the normally flow-inhibiting ibuprofen crystals.

The invention will be better understood by reference to the following examples:

EXAMPLE 1

1000 grams of commercially available, dry ibuprofen purchased from Ethyl Corporation in Baton Rouge, La., was mixed in a container with 200 ml. of isopropyl alcohol at a temperature of 25° C. and the mixture was thoroughly stirred. The mixture was then allowed to air dry to evaporate the isopropyl alcohol and the resulting ibuprofen was screened through a no. 14 mesh screen to form uniform particles or granules suitable for mixing with other pharmaceutically acceptable, inert excipients preparatory to the tableting or capsule-filling process.

EXAMPLE 2

The conditions of Example 1 were duplicated with a 1:1 isopropyl alcohol and water mixture added to the

dry, commercial grade ibuprofen and the mixture was effected at a temperature of 25° C. The water component was purified USP grade water and after thoroughly mixing the isopropyl alcohol and water, this solution was then added to the ibuprofen and the resulting mixture was air dried and subsequently passed through a no. 18 mesh screen. The resulting freeflowing ibuprofen was then mixed with pharmaceutically acceptable excipients for tableting and capsule-filling.

EXAMPLE 3

Purified USP grade water was heated to 85° C. and mixed in a container with dry, commercial grade ibuprofen obtained from Ethyl Corporation in Baton Rouge, La. The resulting mixture was then air dried and the ibuprofen passed through a no. 14 mesh screen and was found suitable for mixing with various excipients for tableting and capsuling.

EXAMPLE 4

The procedure of Example 1 was repeated, mixing dry, commercial ibuprofen with acetone, ethyl alcohol, methyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol, respectively, in separate applications as individual hydrophobic organic ingredients and in each case the resulting ibuprofen mixture was ventilated in an oven or air dried and the dry ibuprofen was passed through a no. 14 mesh screen and found suitable for mixing with various excipients for tableting and capsuling.

EXAMPLE 5

The procedure of Example 2 was repeated, mixing dry, commercial ibuprofen with various mixtures of acetone and water, ethyl alcohol and water, methyl alcohol and water, isopropyl alcohol and water and N-propyl alcohol, respectively, and the resulting ibuprofen mixtures were oven dried at 40° C. to 60° C. to remove the respective solvent. The dried ibuprofen was passed through a no. 18 mesh screen and found suitable for mixing with various excipients for tableting and capsuling.

EXAMPLE 6

Commercial grade, dry ibuprofen was mixed in a container with "Syloid 244FP" amorphous, micron size silicon dioxide in a ratio of 10 grams of "Syloid 244FP" to 1000 grams of ibuprofen and the mixture was passed through a no. 14 mesh screen to produce a uniform, free-flowing, direct compressible powder suitable for mixing with various excipients for tableting and capsule filling. No drying was observed to be necessary.

EXAMPLE 7

Commercial grade, dry ibuprofen was mixed in a container with "Aerosil 200" amorphous, micron size, coagulated aerosol of synthetic silica in the proportions of 10 grams of "Aerosil 200" to 1000 grams of ibuprofen and the mixture was passed through a no. 14 mesh screen to produce a uniform, free-flowing, direct compressible powder suitable for mixing with various excipients for tableting and capsule filling. No drying was observed to be necessary.

EXAMPLE 8

Commercial grade, dry ibuprofen was mixed with "Cab-O-Sil" silicon dioxide in the proportions of 10 grams of Cab-O-Sil to 1000 grams of ibuprofen and the mixture was passed through a no. 14 mesh screen to

produce a uniform, free-flowing, direct compressible powder suitable for mixing with various excipients for tableting and capsule filling. No drying was observed to be necessary.

A primary advantage of the processes of this invention is the capacity to directly treat or coat commercially-available, dry ibuprofen in a simple, easily controlled and inexpensive manner using conventional high-shear mixers and tablet-compression and hard shell gelatin filling machines. It has been found unnecessary to add binders to the ibuprofen treated or coated according to the processes of this invention and the final ibuprofen product containing suitable excipients has been found to exhibit excellent hardness and stability over a considerable temperature range for shipping, as well as tableting purposes. However, conventional diluents such as starch, lactose and like excipients can also be added in conventional manner to the ibuprofen product of this invention for direct compression purposes.

While the preferred embodiments of this invention have been described above, it will be recognized and understood that various modifications may be made in the invention and the appended claims are intended to cover all such modifications which may fall within the spirit and scope of the invention.

Having described my invention with the particularity set forth above, what is claimed is:

1. A process for enhancing the flow characteristics of ibuprofen, comprising the steps of granulating the ibuprofen with a hydrophilic solvent and a hydrophobic organic solvent which is miscible with said hydrophilic solvent to dissolve and modify and crystal surface of the ibuprofen and drying the ibuprofen.

2. The process of claim 1 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

3. The process of claim 1 wherein said hydrophilic solvent and said hydrophobic solvent are premixed in a concentration ratio of from about 1 to about 99, respectively.

4. The process of claim 1 wherein:

(a) said hydrophilic solvent and said hydrophobic solvent are premixed in a concentration ratio of from about 0.5 to about 99.5, respectively; and

(b) said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

5. The process of claim 1 wherein said hydrophilic solvent further comprises water and said hydrophobic solvent is selected from at least one of the group acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, and N-propyl alcohol.

6. The process of claim 5 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

7. The process of claim 5 wherein said water and said hydrophobic solvent are premixed in a concentration ratio of from about 0.5 to about 99.5, respectively.

8. The process of claim 5 wherein:

(a) said hydrophilic solvent and said hydrophobic solvent are premixed in a concentration ratio of about 1 to 1, respectively; and

(b) said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 85° C.

9. The process of claim 1 wherein said hydrophilic solvent further comprises water.

10. The process of claim 9 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

11. The process of claim 10 wherein said water and said hydrophobic solvent are premixed in a concentration ratio of from about 0.5 to about 99.5, respectively.

12. The process of claim 11 wherein said hydrophobic solvent is selected from at least one of the group, acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, and N-propyl alcohol.

13. The process of claim 1 wherein said hydrophobic solvent is selected from at least one of the group, acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, and N-propyl alcohol.

14. The process of claim 13 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

15. The process of claim 14 wherein said hydrophilic solvent and said hydrophobic solvent are premixed in a concentration ratio of from about 0.5 to about 99.5, respectively.

16. The process of claim 15 wherein said hydrophilic solvent is water.

17. A process for enhancing the flow characteristics of ibuprofen by altering the surface crystalline structure of the ibuprofen, comprising the steps of mixing commercially-available, substantially dry ibuprofen with a hydrophobic organic solvent and drying the surface-altered ibuprofen.

18. The process of claim 17 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

19. The process of claim 17 wherein said hydrophobic solvent is selected from at least one of the group,

acetone, methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and N-propyl alcohol.

20. The process of claim 19 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 20° C. to about 100° C.

21. A process for enhancing the flow characteristics of ibuprofen by altering only the surface crystalline structure of the ibuprofen, comprising the steps of granulating commercially-available, substantially dry ibuprofen with pharmaceutically acceptable water at a temperature in the range of from about 25° centigrade to about 85° centigrade and drying the surface-altered ibuprofen.

22. The process of claim 21 wherein said mixing is accomplished at a temperature in the range of from about 40° C. to about 70° C.

23. A process for enhancing the flow characteristics of ibuprofen, comprising dry mixing and coating the ibuprofen with amorphous silica gel.

24. The process of claim 23 wherein said amorphous silica gel is added to the ibuprofen in a weight percent of from about 0.05% to about 5.0% of the weight of the ibuprofen.

25. The process of claim 23 wherein said amorphous silica gel is micron size.

26. The process of claim 23 wherein:

(a) said amorphous silica gel is added to the ibuprofen in a weight percent of from about 0.05 % to about 5.0% of the weight of the ibuprofen; and

(b) said amorphous silica gel is micron size.

27. The process of claim 23 wherein said silica gel is selected from the group, a coagulated aerosol of synthetic silica, a syloid silica gel and fumed silicon dioxide.

* * * * *

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 239 119**

⑤① Int. Cl. 7: **A61K 31/19**
A61K 9/28

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **01902340 .7**

⑧⑥ Fecha de presentación : **19.01.2001**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1250132**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **23.10.2002**

⑤④ Título: **Preparación de principio activo de ibuprofeno.**

③① Prioridad: **28.01.2000 DE 100 03 757**

⑦③ Titular/es: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**
67056 Ludwigshafen, DE

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2005

⑦② Inventor/es: **Einig, Heinz**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2005

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 239 119 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 239 119 T3

DESCRIPCIÓN

Preparación de principio activo de ibuprofeno.

5 La presente invención se refiere a una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, a un procedimiento para su producción, a su uso para la producción de preparaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas, así como a las preparaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas que contienen la preparación de principio activo de ibuprofeno.

10 El ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico, es un principio activo conocido con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, que se usa principalmente para el tratamiento del dolor y para la inhibición de la inflamación.

Debido a la mala compresibilidad y al bajo punto de fusión de las modificaciones cristalinas conocidas de ibuprofeno, el ibuprofeno racémico y, en particular, el enantiómero S, de efecto mejor y más rápido, presentan malas propiedades de compresión y sólo pueden convertirse en formas farmacéuticas sólidas suficientemente estables, por ejemplo, comprimidos, con la ayuda de grandes cantidades de coadyuvantes farmacéuticos.

15 El ibuprofeno normalmente se administra en comprimidos con 200 ó 400 mg de principio activo/comprimido, en el caso de afecciones reumáticas, pero también en dosis de 600 y 800 mg de principio activo/comprimido.

20 Debido a la adición de grandes cantidades de coadyuvantes farmacéuticos, la concentración de principio activo en las formas farmacéuticas sólidas está limitada a 30 hasta 40% en peso. Por un lado, esto conduce a costes de producción más altos por cantidad de principio activo y tiene la otra desventaja de que formas farmacéuticas sólidas con dosis altas de principio activo ya casi no son deglutibles debido a su tamaño.

25 Mediante la etapa adicional de procesamiento de granulación en húmedo o en seco de la preparación farmacéutica, antes de la formación de comprimidos, puede reducirse la cantidad de los coadyuvantes farmacéuticos, de manera que en las formas farmacéuticas sólidas se logren concentraciones de principio activo de hasta 66%.

30 Pero esta etapa consume mucho tiempo y es muy costoso. Además, el procedimiento tiene la desventaja de que una formulación para formas farmacéuticas sólidas con altas dosis de principio activo no puede transferirse de forma flexible a formas farmacéuticas más pequeñas con dosis más bajas de principio activo. Las formas farmacéuticas sólidas de menor tamaño normalmente ya no presentan la dureza suficiente.

35 Para reducir los costes, hoy en día pertenece al estado de la técnica una compresión muy rápida y flexible. Para esto es necesario que las preparaciones farmacéuticas puedan usarse de forma flexible para formas farmacéuticas sólidas de diferente tamaño y diferente dosis de principio activo.

40 Un procedimiento económico, para la producción de formas farmacéuticas sólidas es la denominada compresión directa. Para ello, se mezclan todos los componentes de un comprimido en una única etapa para formar la masa lista para comprimir y, a continuación, se comprimen para formar el comprimido terminado. De esta manera, puede prescindirse de la etapa de una granulación previa.

45 Para ello debe convertirse el ibuprofeno en una forma que pueda comprimirse directamente.

Se conoce la conversión del ibuprofeno a una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno que puede comprimirse directamente con los componentes restantes del comprimido como, por ejemplo, coadyuvantes farmacéuticos.

50 Las preparaciones de principio activo que contienen ibuprofeno que son ventajosas para comprimir directamente presentan la mayor cantidad posible de las siguientes propiedades:

- La preparación de principio activo puede comprimirse directamente para obtener formas farmacéuticas sólidas con dureza suficiente.
- La preparación de principio activo presenta una alta concentración de ibuprofeno.
- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo presentan una alta concentración de ibuprofeno, es decir, para la producción de formas farmacéuticas sólidas ventajosas a partir de la preparación de principio activo se necesita la menor cantidad posible de otros coadyuvantes farmacéuticos.
- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo presentan una dureza y una friabilidad suficientes.
- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo se disgregan y liberan el principio activo ibuprofeno en disolución, en el período de tiempo deseado (liberación instantánea/liberación sostenida)

ES 2 239 119 T3

- Las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de la preparación de principio activo son estables en el almacenamiento.
- Las preparaciones farmacéuticas mezcladas a partir de la preparación de principio activo pueden usarse de forma flexible para tamaños diferentes de las formas farmacéuticas y permiten una compresión muy rápida para obtener comprimidos.

El documento WO 89/02266 describe un procedimiento para la producción de una formulación farmacéutica que puede comprimirse, que contiene ibuprofeno, por pulverización de una mezcla acuosa de ibuprofeno y carboximetilcelulosa sódica con una dispersión de almidón pregelatinizado en un procedimiento de granulación seca en lecho fluidizado, secado subsiguiente y posterior adición de un lubricante, pudiéndose añadir mezclando otros coadyuvantes farmacéuticos, antes y después de la pulverización. La preparación de principio activo preparada en el procedimiento alcanza una concentración máxima de ibuprofeno del 88,5% en peso. Las preparaciones farmacéuticas y los comprimidos que resultan de esto, de forma correspondiente presentan una concentración máxima de ibuprofeno de sólo 85% en peso. Los comprimidos con dureza y liberación de principio activo óptimas que se preparan mediante este procedimiento, presentan de hecho una concentración de ibuprofeno de sólo un máximo del 63% en peso. De esta manera, el procedimiento y la formulación farmacéutica preparada mediante éste tienen la desventaja de que no pueden prepararse comprimidos con una concentración de ibuprofeno mayor del 85% en peso.

El documento EP 456720 describe una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno de 85 hasta 99% en peso, que puede comprimirse directamente después de la adición de otros coadyuvantes farmacéuticos. Para ello, se mezcla el ibuprofeno con un aglutinante (pero no polivinilpirrolidona) y se fluidifica y se granula con una dispersión de polivinilpirrolidona (PVP) y otros aglutinantes, en un procedimiento de secado por pulverización. Este procedimiento y la preparación de principio activo obtenida mediante éste, presentan la desventaja de que se usa polivinilpirrolidona no reticulada como agente granulante o como aglutinante formador de película en el procedimiento de granulación. La polivinilpirrolidona no reticulada, a temperaturas de 30 a 40°C forma una fase eutéctica con el ibuprofeno, que es líquida a temperatura ambiente. Esto conduce a incrustaciones gruesas en los punzones de compresión, de manera que ya no es posible una compresión muy rápida. Además, los comprimidos que se preparan a partir de esta preparación de principio activo granulada con PVP no reticulada presentan la desventaja de una estabilidad menor en el almacenamiento. De 30 a 40°C, los comprimidos se endurecen posteriormente, de manera que se reduce la tasa de liberación del principio activo.

Por ello, el objetivo de la presente invención era proporcionar otra preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, que ya no presente las desventajas mencionadas anteriormente y cumpla con la mayor cantidad posible de las propiedades ventajosas mencionadas anteriormente.

Por ello, se descubrió un procedimiento para la producción de una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, en el que se recubre ibuprofeno o sus sales con un aglutinante distinto de polivinilpirrolidona, ascendiendo la proporción de aglutinante a 0,1 hasta 10% en peso respecto al peso seco de la preparación de principio activo y ascendiendo la proporción de ibuprofeno o sus sales a 90 hasta 99,9% en peso, respecto al peso seco de la preparación de principio activo.

Por ibuprofeno se entienden tanto el ibuprofeno racémico como los enantiómeros aislados R-(-)-ibuprofeno y, en particular, el S-(+)-ibuprofeno, de efecto más rápido y mejor.

Como sales del ibuprofeno, en particular, entran en consideración las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las sales de ibuprofeno con aminoácidos básicos como, por ejemplo, lisina. Las sales particularmente preferidas son ibuprofeno sódico, ibuprofeno cálcico e ibuprofeno-lisina.

El tamaño de partículas del ibuprofeno usado no es crucial. Típicamente, asciende a 10 hasta 100 μm , en particular, a 20 hasta 80 μm . La pureza del ibuprofeno usado tampoco es crucial para la invención, pero, en vista de la alta concentración de principio activo en la forma farmacéutica sólida, debería ser lo más alta posible, en particular, mayor del 96% o del 99%.

Por aglutinante también se entienden mezclas de aglutinantes. En la producción de la preparación de principio activo pueden usarse todos los aglutinantes conocidos pero no polivinilpirrolidona (PVP), en particular, PVP sin reticular.

Como aglutinantes, por ejemplo, entran en consideración celulosas o derivados de celulosa, almidón o derivados de almidón, gelatina, suspensiones de alginatos o disoluciones de azúcares.

Los aglutinantes preferidos son aglutinantes solubles, suspendibles o dispersables en agua. Los aglutinantes de especial preferencia son hidroximetilpropilcelulosa, en particular, con un peso molecular promedio que, por ejemplo, corresponde al tipo comercial Pharmacoat® 603 ó 606, de la empresa Shinetsu Chemical Comp., Tokio, Japón, o grados de mayor viscosidad, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa o gelatina.

El recubrimiento del principio activo ibuprofeno por el aglutinante puede efectuarse en principio mediante todos los tipos de procedimiento conocidos. Para ello, el aglutinante en forma líquida o fundida o en una disolución, suspensión o dispersión normalmente se pone intensamente en contacto con el principio activo que se ha de recubrir, y a

ES 2 239 119 T3

continuación, se secan los granulados que se forman, dado el caso, después de una clasificación y homogeneización. A continuación, pueden seguirse clasificando los granulados secados, por ejemplo, mediante tamices correspondientes, u homogeneizarse.

- 5 La aplicación de la disolución, suspensión o dispersión del aglutinante puede efectuarse mediante disolución orgánica o acuosa. En una realización preferida, se usan disoluciones, suspensiones o dispersiones acuosas del aglutinante.

La puesta en contacto puede efectuarse mediante el mezclado del principio activo con la masa fundida o la disolución, suspensión o dispersión del aglutinante, por ejemplo, en un mezclador en húmedo habitual.

- 10 El mezclado en húmedo, por ejemplo, también puede efectuarse mezclando en seco el principio activo y el aglutinante y, a continuación, fluidizando y amasando la mezcla con un disolvente orgánico o agua.

- 15 En el mezclado en húmedo, el secado de los granulados obtenidos se efectúa por separado, por ejemplo, después de una clasificación u homogeneización del granulado húmedo, en un secador, como por ejemplo, un secador de IR, de aire circulante o de lecho fluidizado.

Pero también puede realizarse la puesta en contacto por pulverización de la masa fundida o disolución, suspensión o dispersión del aglutinante sobre o con el principio activo en un lecho fluido o fluidizado.

- 20 Aquí la puesta en contacto y el secado pueden efectuarse en una sola etapa, por ejemplo, en granuladores de lecho fluidizado.

- 25 En una realización preferida del procedimiento, el recubrimiento del ibuprofeno o de sus sales con aglutinante se efectúa en un mezclador en húmedo, por ejemplo, con mezcladores de paletas de arado y troceadores y posterior secado, o en granuladores de lecho fluidizado con pulverización inferior o superior, en particular, en granuladores del tipo Wurster o Glatt-Zeller.

- 30 Los mezcladores más económicos son mezcladores en húmedo, porque inicialmente sólo se mezclan el principio activo y el aglutinante, luego se humedecen con agua o con un disolvente orgánico y se amasan. Después de la producción de un granulado húmedo homogéneo, se puede secar en un secador tradicional (IR, secador de aire circulante o un secador de lecho fluidizado). Después de la homogeneización, se efectúa una clasificación a través de tamices. Con este procedimiento se alcanza un alto rendimiento.

- 35 En la producción de la preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, la proporción del aglutinante asciende a 0,1 hasta 10% en peso y la proporción de ibuprofeno o sus sales asciende a 90 hasta 99,9% en peso, referida respectivamente al peso seco de la preparación de principio activo.

- 40 En una realización preferida, la proporción del aglutinante asciende a 0,2 hasta 6% en peso y la proporción de ibuprofeno o sus sales asciende a 94 hasta 99,8% en peso, referida respectivamente al peso seco de la preparación de principio activo.

- 45 En una realización muy preferida, la proporción del aglutinante asciende a 0,3 hasta 3,5% en peso y la proporción de ibuprofeno o sus sales asciende a 96,5 hasta 99,7% en peso, referida respectivamente al peso seco de la preparación de principio activo.

- 50 Después, o preferentemente antes del recubrimiento con aglutinante, se puede añadir al ibuprofeno o sus sales que se han de recubrir hasta 1,5% en peso de adsorbentes como, por ejemplo, Pharmasorb®, de la empresa Minerals & Chemicals Div., Menlo Park, Edison, N. J. 08817, EE.UU., o dióxido de silicio altamente dispersado como, por ejemplo, Aerosil® 200.

En el caso de una adición de adsorbentes, se prefiere dióxido de silicio altamente dispersado como, por ejemplo, Aerosil® 200, de la empresa Degussa, Francfort/Main, Alemania.

- 55 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, que se obtiene mediante el procedimiento descrito anteriormente.

- 60 En contraste con una mezcla puramente física, que contiene de 90 a 99,9% en peso de ibuprofeno y de 0,1 a 10% en peso de aglutinante, respectivamente referidos a la masa seca de la mezcla, la preparación de principio activo conforme a la invención puede transferirse a piezas comprimidas que presentan una dureza mayor de 25 N.

- Por ello, la invención además se refiere a una preparación de principio activo sin polivinilpirrolidona, que contiene de 90,0 a 99,9% en peso de ibuprofeno o sus sales,

- 65 de 0,1 a 10,0% en peso de aglutinante distinto de polivinilpirrolidona y

de 0,1 a 1,5% en peso de dióxido de silicio altamente dispersado,

470

ES 2 239 119 T3

referidos respectivamente al peso seco de la preparación de principio activo,

presentando las piezas comprimidas una dureza de al menos 25 N con una fuerza compresora de 4,7 a 5,3 kN, con un contenido de principio activo de 200 mg y un diámetro de 9 mm.

5

Por dureza de las piezas comprimidas redondas se entiende la fuerza de rotura radial.

En particular, la invención se refiere a una preparación de principio activo que está compuesta por

10

90,0 a 99,9% en peso de ibuprofeno o sus sales,

0,1 a 10,0% en peso de aglutinantes distintos de polivinilpirrolidona y

0 a 1,5% en peso de dióxido de silicio altamente dispersado,

15

referidos respectivamente al peso seco de la preparación de principio activo,

20

presentando las piezas comprimidas una dureza de al menos 25 N con una fuerza compresora de 4,7 a 5,3 kN, producidas a partir de esta preparación de principio activo, con un contenido de ibuprofeno de 200 mg y un diámetro de 9 mm.

En este caso, los valores de porcentaje en peso de los componentes de la preparación de principio activo totalizan el 100% en peso.

25

La preparación de principio activo conforme a la invención, mediante la adición de bajas cantidades de coadyuvantes farmacéuticos, puede convertirse a una preparación farmacéutica que puede convertirse directamente, por ejemplo, mediante compresión, a una forma farmacéutica sólida con alta concentración de ibuprofeno, con dureza óptima y liberación óptima de principio activo.

30

Por lo tanto, la presente invención se refiere además al uso de la preparación de principio activo conforme a la invención para la producción de preparaciones farmacéuticas o formas farmacéuticas sólidas.

35

La preparación farmacéutica conforme a la invención contiene la preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, conforme a la invención, y preferentemente, de forma adicional, coadyuvantes para comprimidos, que están adaptados a las respectivas necesidades para liberación rápida o lenta del principio activo, o a otras necesidades galénicas.

40

La preparación farmacéutica puede contener, además de la preparación de principio activo, otros aglutinantes distintos de PVP no reticulada como, por ejemplo, hidroximetilpropilcelulosas o hidroxipropilcelulosas, disgregantes como, por ejemplo, AcDiSol[®], de la empresa FMC Corp. Filadelfia, PA 19103 o Primojel[®], de la empresa VZB, Corp. Van de Zaan, Foxkol, Países Bajos, aglutinantes anhidros como, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidrofilizantes como, por ejemplo, Cremophor[®] RH 40, de la empresa BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania, adsorbentes como, por ejemplo, Verosil[®], de la empresa Degussa, Francfort, Alemania, lubricantes como, por ejemplo, estearato de magnesio, o coadyuvantes que originan una liberación retardada del principio activo como, por ejemplo, Kollidon[®] SR, de la empresa BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania, o hidroxipropilmetilcelulosa altamente polimerizada del tipo k4M o E4M, de la empresa Colorcan, 65510 Idstein, Alemania.

45

En una realización preferida, las preparaciones farmacéuticas contienen coadyuvantes que originan una liberación retardada del principio activo de formas farmacéuticas sólidas.

50

La cantidad de los coadyuvantes adicionales a la preparación de principio activo en las preparaciones farmacéuticas no es crucial y, dependiendo de las necesidades, asciende típicamente

55

para Disgregante	0 hasta 5% en peso,
Aglutinante en seco	0 hasta 10 ó 15% en peso,
Hidrofilizante	0 hasta 1% en peso,
Adsorbente	0 hasta 1% en peso,
Lubricante	0 hasta 1% en peso,

60

Coadyuvantes que originan una liberación retardada del principio activo, a 0 hasta 40% en peso, mientras que la cantidad de la preparación de principio activo conforme a la invención en la preparación farmacéutica típicamente asciende de 30 hasta 96% en peso, respectivamente referidos al peso seco de la formulación farmacéutica y con ello también al peso seco de la preparación farmacéutica sólida, preparada a partir de ésta.

65

Los porcentajes en peso de los componentes de la preparación farmacéutica o de la forma farmacéutica sólida totalizan el 100% en peso.

ES 2 239 119 T3

Muy preferentemente, sólo se añaden de hecho bajas cantidades de coadyuvantes a la preparación de principio activo en la preparación farmacéutica, porque de esta manera pueden prepararse formas farmacéuticas sólidas con altas concentraciones de principio activo.

5 Según la concentración de ibuprofeno en la preparación de principio activo y la cantidad de los coadyuvantes añadidos en la preparaciones farmacéuticas, pueden prepararse preparaciones farmacéuticas y a partir de éstas, formas farmacéuticas sólidas, preferentemente comprimidos, con dureza óptima y liberación óptima del principio activo que presentan una concentración de ibuprofeno mayor del 80% en peso, en particular, mayor del 90% en peso o incluso mayor del 94% en peso, referidas respectivamente al peso seco de la formulación farmacéutica o de la forma
10 farmacéutica sólida.

En estas formas farmacéuticas sólidas ventajosas la suma de las proporciones de aglutinante o de aditivos en la preparación de principio activo y de los coadyuvantes añadidos de forma adicional a la preparación farmacéutica, asciende por lo tanto a un máximo de 20% en peso, en particular, a menos del 10% en peso o incluso a menos del 6%
15 en peso.

Además de la preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, la preparación farmacéutica y la forma farmacéutica sólida preparada a partir de ésta, además de los coadyuvantes añadidos dado el caso, puede contener otros principios activos como, por ejemplo, clorhidrato o sulfato de pseudoefedrina, compuestos de codeína como
20 hidrogenotratrato de dihidrocodeína u otros principios activos, para los que una combinación con ibuprofeno tenga sentido desde el punto de vista farmacológico.

La cantidad del otro principio activo añadido no es crucial y, según el principio activo y el campo de aplicación, puede ascender típicamente de 1 hasta 80% en peso, respecto al peso seco de la formulación farmacéutica o de la
25 forma farmacéutica sólida.

Típicamente, una forma farmacéutica sólida que contiene una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno conforme a la invención y un compuesto de codeína, contiene una dosis de codeína de 10 mg.

30 Las preparaciones farmacéuticas descritas anteriormente que contienen la preparación de principio activo que contiene ibuprofeno conforme a la invención, pueden usarse directamente para la preparación de formas farmacéuticas sólidas.

La conversión de las preparaciones farmacéuticas en formas farmacéuticas sólidas puede efectuarse de manera
35 conocida de por sí mediante todos los procedimientos habituales.

En una realización preferida de un procedimiento para preparar formas farmacéuticas sólidas, se comprime la preparación de principio activo conforme a la invención o la preparación farmacéutica que contiene la preparación de principio activo, para obtener una forma sólida. Preferentemente, se comprime la preparación farmacéutica que
40 contiene la preparación de principio activo conforme a la invención, para obtener una forma en comprimido, es decir, que se comprime directamente.

En la compresión directa, las formas farmacéuticas sólidas producidas a partir de las preparaciones farmacéuticas tienen la misma composición que la preparación farmacéutica.
45

Las formas farmacéuticas sólidas obtenidas pueden, dado el caso, recubrirse con agentes de recubrimiento como, por ejemplo, películas de Pharmacoat® 603, de la empresa Shinetsu, con polietilenglicoles como plastificantes.

Por tanto, la presente invención se refiere además a formas farmacéuticas sólidas, preferentemente, comprimidos
50 que contienen la preparación de principio activo conforme a la invención o la preparación farmacéutica conforme a la invención.

Las formas farmacéuticas sólidas conforme a la invención pueden presentar una concentración de ibuprofeno mayor del 75% en peso, en particular, mayor del 90% en peso o incluso, mayor del 94% en peso.
55

Frente al estado de la técnica, la presente invención presenta las siguientes ventajas:

- Debido a la alta concentración de ibuprofeno en las preparaciones de principio activo que pueden comprimirse directamente, pueden alcanzarse altas concentraciones de ibuprofeno en las formas farmacéuticas
60 sólidas.
- La presente preparación de principio activo carece de PVP no reticulada, de manera que sea posible una compresión muy rápida y los comprimidos obtenidos sean estables en el almacenamiento.
- Los comprimidos obtenidos a partir de las preparaciones farmacéuticas conforme a la invención presentan una dureza alta y suficiente, con una friabilidad despreciable, y una muy rápida liberación del principio activo, sólo a fuerzas bajas de compresión, cuando no están presentes coadyuvantes que deban retardar la
65 liberación.

ES 2 239 119 T3

- La preparación de principio activo conforme a la invención puede comprimirse directamente en combinación con otros principios activos.
- La preparación farmacéutica conforme a la invención puede usarse directamente para la preparación de comprimidos de diferentes tamaños y de forma flexible para la preparación de comprimidos con diferentes dosis de ibuprofeno.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, no siendo limitante la selección de los ejemplos.

10 Ejemplo 1

Preparaciones de principio activo que contienen ibuprofeno

15 1. 1 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como aglutinante

1. 1. 1 Recubrimiento por mezclado en húmedo y secado

Se mezclaron intensamente 9,72 kg de ibuprofeno (polvo fino) con 240 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 40 g de Aerosil® 200, en un mezclador Lödige® (granulador, empresa Lödige, Paderborn) y con ligera agitación de la hélice del fondo y del troceador en la graduación 1, se humedeció con 1,50 kg de agua destilada y se agitó de manera intensiva durante otros 5 minutos. Después se pasó el producto húmedo a través de un tamiz de abertura de malla de 3 a 4 mm y se secó en dos porciones en un secador de lecho fluidizado (empresa Glatt), a una temperatura del aire entrante de 50 a 60°C. Se efectuó un tamizado con tamices de abertura de malla menor de 800 µm. Según una medición de partículas mediante difracción de rayo láser, sólo estaban presentes aglomerados menores de 80 a 90 µm en bajas proporciones porcentuales, de 2 a 5%.

Composición de la preparación de principio activo 1. 1. 1, respecto al peso seco:

Ibuprofeno:	97,2% en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa:	2,4% en peso
Aerosil 200:	0,4% en peso

35 1. 1. 2 Recubrimiento mediante granulación en lecho fluidizado (tipo Wurster)

Se mezclaron intensamente 2,375 kg de ibuprofeno (polvo fino) con 15 g de Aerosil® 200 en un mezclador Stephan® (granulador). Por humedecimiento con agua se formó una mezcla ligeramente húmeda al tacto. Ésta se seca en primer lugar en un granulador de lecho fluidizado Glatt® con tubo Wurster con aire entrante a 50°C y, a continuación, se pulveriza mediante pulverización desde el fondo con una disolución de 110 g de HPMC del tipo Pharmacoat® 603, de la empresa Shinetsu, en 2 kg de agua destilada, a una cantidad pulverizada de 75 g de disolución por minuto, a 50°C de aire entrante. Después de terminar la pulverización, se secó hasta una temperatura del producto de 38°C y se pasó el producto a través de un tamiz (Frewitt®) con abertura de malla de 0,8 mm.

Composición de la preparación de principio activo 1. 1. 2, respecto al peso seco:

Ibuprofeno:	95,0% en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa:	4,4% en peso
Aerosil 200:	0,6% en peso

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 1. 2.A, compuesta por 98,5% en peso de ibuprofeno y 1,5% en peso de HPMC, sin Aerosil 200.

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 1. 2.B, compuesta por 97,5% en peso de ibuprofeno y 2,5% en peso de HPMC, sin Aerosil 200.

1. 2 Hidroxipropilcelulosa (HPC) como aglutinante

Se mezclaron intensamente 962 g de ibuprofeno (polvo fino) con 30 g de hidroxipropilcelulosa del tipo Klucel®, de la empresa Hercules Corp., Milldate, Conn., EE.UU. y 8 g de Aerosol® 200, en un mezclador de laboratorio Stephan® (granulador) y con ligera agitación del mecanismo agitador 1, se humedeció con 130 g de agua destilada, y se agitó de forma intensiva durante otros 5 minutos. Después de esto, se pasó el producto húmedo a través de un tamiz con abertura de malla de 3 a 4 mm, y se secó en un secador de lecho fluidizado (de la empresa Glatt), a una temperatura del aire entrante de 50 a 60°C. Se efectuó un tamizado con tamices con abertura de malla menor de 800 µm. Según una medición de tamaño de partículas por

ES 2 239 119 T3

difracción de rayo láser, estaban presentes aglomerados menores de 80 a 90 μm sólo en bajas proporciones porcentuales, de 3 a 6%.

Composición de la preparación de principio activo 1. 2, referida al peso seco:

Ibuprofeno:	96,2% en peso
Hidroxipropilcelulosa:	3,0% en peso
Aerosil 200:	0,8% en peso

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 2. A, compuesta por 98% en peso de ibuprofeno y 2% en peso de HPC, sin Aerosil 200.

1. 3 Gelatina como aglutinante

Se mezclaron intensamente 4,5 kg de ibuprofeno (polvo fino) con 25 g de Aerosil® 200 en un mezclador Diosna® (granulador). Con ligera agitación de la hélice del fondo y del troceador en la graduación 1, se humedeció con 500 g de agua destilada y se agitó intensamente durante otros 5 minutos, hasta que se formó una mezcla ya no separable de ibuprofeno y Aerosil. Después de esto, se colocó el producto húmedo en un granulador de lecho fluidizado del tipo de la empresa Glatt, y se pulverizó con una disolución acuosa a 50°C de 225 g de gelatina en 3,525 kg de agua, a una temperatura de aire entrante de 60°C, en cantidades pulverizadas de 150 g/minuto. Después de terminar la pulverización, se secó hasta una temperatura del producto de 38°C y se pasó el producto a través de un tamiz (Frewitt®) con una abertura de malla de 0,8 mm.

Composición de la preparación de principio activo 1. 3, referida al peso seco:

Ibuprofeno:	94,74% en peso
Gelatina:	4,74% en peso
Aerosil 200:	0,52% en peso

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 3. A, compuesta por 99% en peso de ibuprofeno y 1% en peso de gelatina, sin Aerosil 200.

1. 4 Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) como aglutinante

Se mezclaron intensamente unos con otros, 9,78 kg de ibuprofeno (polvo fino, tipo 25, de la empresa Knoll AG, Ludwigshafen) con 20 g de Aerosil 200 y 200 g de Tylose® C (carboximetilcelulosa sódica de la empresa Hoechst, Francfort) en un mezclador de laboratorio Stephan, y se añadieron pequeñas cantidades de agua hasta que se formó una masa con humedad de tierra (aproximadamente, de 1,5 a 2,0 l de agua). Se trituró la masa a través de un tamiz con abertura de malla de 3,15 mm (Frewitt®) y se secó en un secador de lecho fluidizado Glatt®, a una temperatura del aire entrante de 50°C. A continuación, se pasó el producto seco nuevamente a través de un tamiz, con una abertura de malla de 0,8 mm (Frewitt®).

Composición de la preparación de principio activo 1. 4, referida al peso seco:

Ibuprofeno:	97,8% en peso
NaCMC:	2,0% en peso
Aerosil 200:	0,2% en peso

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 4. A, compuesta por 98,5% en peso de ibuprofeno y 1,5% en peso de NaCMC, sin Aerosil 200.

1. 5 Metilcelulosa como aglutinante

Se aglomeraron 4,275 kg de ibuprofeno 38 (Knoll AG) con una disolución de 0,203 kg de metilcelulosa en 5 kg de agua destilada, en lecho fluidizado, a 50°C del aire entrante, a una tasa de pulverización de aproximadamente 90 g/minuto, durante aproximadamente una hora, con una etapa de vibración de aproximadamente 30 segundos cada 3 minutos. Después del secado, al alcanzar una temperatura del aire saliente de 40°C, se añade mezclando Aerosil 200 y se presiona el producto a través de un tamiz con abertura de malla de 0,8 mm. Composición de la preparación de principio activo 1. 5, referida al peso seco:

Ibuprofeno:	95% en peso
Metilcelulosa:	4,51% en peso
Aerosil 200:	0,49% en peso

ES 2 239 119 T3

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 5. A, compuesta por 98% en peso de ibuprofeno y 2% en peso de metilcelulosa, sin Aerosil 200.

De forma análoga, se preparó una preparación de principio activo 1. 5. B, compuesta por 96% en peso de ibuprofeno y 4% en peso de metilcelulosa, sin Aerosil 200.

Ejemplo 2

Producción de piezas comprimidas a partir de la preparación de principio activo y comparación de los datos con los de las piezas comprimidas producidas a partir de mezclas físicas de la misma composición

Se comprimieron diferentes composiciones de la preparación de principio activo conforme a la invención, con una compresora tipo EKO de la empresa Korsch, Reclin, para formar piezas comprimidas de 200 mg, con un diámetro de 9 mm, con diferentes presiones. Como comparación, se comprimieron las mezclas físicas (MF) con la misma composición en condiciones análogas y se compararon las durezas de las piezas comprimidas producidas. Por mezcla física se entiende la mezcla seca de ibuprofeno con el respectivo aglutinante.

Los resultados se enumeran en la siguiente tabla. En contraste con las mezclas puramente físicas, las composiciones de principio activo que contienen ibuprofeno conforme a la invención incluso a presiones de compresión bajas, dan lugar a piezas comprimidas con durezas que notablemente superan las durezas suficientes para comprimidos, de 25N.

TABLA

Dependencia de la dureza de las piezas comprimidas de ibuprofeno respecto a la presión de compresión concreta y respecto a la comparación de la preparación de principio activo conforme a la invención (PPA) y de la mezcla física (MF)

Composición	Preparación según el ejemplo	Dureza en [N] a una fuerza compresora de		
Ibuprofeno con la cantidad de aglutinante en [% en peso], respecto a la composición		4,7 a 5,3 kN	9,7 a 10,9 kN	20,1 a 21,1 kN
0% (puro)	-	11,0	10,8	20,1
HPMC al 1,5%	PPA según 1. 1. 2. A	63,0	120,0	165,0
	MF	13,0	18,0	30,0
HPMC al 2,5%	PPA según 1. 1. 2. B	70,0	131,0	160,0
	MF	15,0	19,0	29,0
Metilcelulosa al 2%	PPA según 1. 5. A	85,0	145,0	153,0
	MF	9,0	16,0	38,0
Metilcelulosa al 4%	PPA según 1. 5. B	98,0	148,0	175,0
	MF	14,0	20,0	29,0
HPC al 2%	PPA según 1. 2. A	65,0	98,0	156,0
	MF	18,0	21,0	35,0
NaCMC al 1,5%	PPA según 1. 4. A	98,0	130,0	180,0
	MF	8,0	15,0	28,0
Gelatina al 1%	PPA según 1. 3. A	53,0	98,0	121,0
	MF	7,0	12,0	30,0

Abreviaturas:

HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa
HPC = hidroxipropilcelulosa
NaCMC = carboximetilcelulosa sódica

45

Ejemplo 3

Producción de comprimidos a partir de las preparaciones de principio activo

5 Se mezclaron las preparaciones de principio activo producidas en el ejemplo 1 con otros coadyuvantes y/u otros principios activos (tamaño de preparación: aproximadamente 1 kg) y se comprimieron directamente formando comprimidos, en una compresora excéntrica instrumentada del tipo EK 0 de la empresa Korsch, Berlín. Las siguientes tablas en los ejemplos indican la composición de la preparación farmacéutica para un comprimido, y con ello, la composición de un comprimido individual.

10

3.1.1 Comprimido de ibuprofeno con una dosis de 200 mg de principio activo, a partir de la preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 2

15

Preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 2	208 mg (equivale a 200 mg de ibuprofeno)
Lactosa	10,0 mg
Almidón pregelatinizado	15,0 mg
AcDiSol	12,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Aerosol	0,5 mg

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Peso del comprimido: 247 mg
 Tamaño del punzón: 9 mm, redondo
 Proporción de principio activo: 81% en peso
 Fuerza compresora: 6 kN
 Dureza: 89 N
 Disgregación: al cabo de 2 minutos, en un vaso con agua a temperatura ambiente
 Liberación del principio activo: 78% al cabo de 5 minutos
 98% al cabo de 10 minutos (procedimiento según la USP)

3. 2 Comprimido de ibuprofeno con una dosis de 600 mg de principio activo, a partir de la preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 2

Si se preparan comprimidos con la misma formulación que en el ejemplo 3.1 en formatos oblongos, de 6,5 x 18 mm y un peso de 741 mg, a una fuerza compresora de 7 kN se obtienen comprimidos con una dureza de 158 N y un tiempo de disgregación de 2 minutos en agua. La liberación del principio activo según USP XXII, después de 10 minutos muestra el 100% de ibuprofeno disuelto.

3. 3 Comprimido de ibuprofeno con una dosis de 600 mg de principio activo, a partir de la preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 1. 1

Preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 1. 1	617 mg (equivale a 600 mg de ibuprofeno)
Celulosa microcristalina	18,0 mg
Lactosa	6,0 mg
AcDiSol	14,0 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg
Aerosol	1,5 mg

ES 2 239 119 T3

Peso del comprimido:	661 mg
Tamaño del punzón:	6,5 x 18 mm, oblongo
Proporción de principio activo:	91,1% en peso
Fuerza compresora:	9 kN
Dureza:	180 N
Disgregación:	al cabo de 4 minutos, en un vaso con agua temperatura ambiente
Liberación del principio activo:	68% al cabo de 5 minutos
	89% al cabo de 10 minutos
	99% al cabo de 15 minutos (procedimiento según la USP)

3. 4 Comprimido de ibuprofeno, con una dosis de 400 mg de principio activo, a partir de la preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 1. 1

Si se preparan comprimidos con la misma formulación que en el ejemplo 3.3, con formatos de punzón de 11 mm, redondo, y un peso de 440,8 mg, a una fuerza compresora de 6 kN se obtienen comprimidos con una dureza de 138 N y un tiempo de disgregación de 3 minutos en agua. La liberación del principio activo según USP XXII, después de 15 minutos muestra el 100% del ibuprofeno disuelto.

3. 5 Comprimido combinado, con una dosis de 400 mg de ibuprofeno y 10 mg de hidrogenotartrato de dihidrocodeína, a partir de la preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, conforme al ejemplo 1. 1. 1

Preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 1. 1	411,5 mg (equivale a 400 mg de ibuprofeno)
Hidrogenotartrato de dihidrocodeína	10 mg
Celulosa microcristalina	25 mg
Lactosa	10 mg
Pharmacoat® 603	8 mg
AcDiSol	12 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Aerosol	1 mg

Peso del comprimido:	480,5 mg
Tamaño del punzón:	11 mm, redondo
Proporción de principio activo:	86,3% en peso
Fuerza compresora:	6 kN
Dureza:	95 N
Disgregación:	al cabo de 3 minutos, en un vaso con agua a temperatura ambiente
Liberación del principio activo ibuprofeno:	68% al cabo de 5 minutos
	89% al cabo de 10 minutos
	99% al cabo de 15 minutos (procedimiento de la USP)

47

ES 2 239 119 T3

3. 6 *Comprimido de ibuprofeno, de una dosis de 200, 400, 600 y 800 mg de principio activo, a partir de la preparación de principio activo conforme al ejemplo 1.1.1, con una proporción de principio activo del 80% en peso en el comprimido*

5	Preparación de principio activo conforme al ejemplo 1. 1. 1	83,3% en peso (equivale a 80% en peso de ibuprofeno)
	Celulosa microcristalina	4,3% en peso
10	Lactosa	5,4% en peso
	AcDiSol	6,0% en peso
15	Aerosil 200	0,6% en peso
	Estearato de magnesio	0,4% en peso

20 Las preparaciones farmacéuticas mezcladas a partir de estos componentes se comprimieron para formar comprimidos con un peso de 250 mg (= 200 mg de ibuprofeno), 500 mg (= 400 mg de ibuprofeno), 750 mg (= 600 mg de ibuprofeno) y 1000 mg (= 800 mg de ibuprofeno) con tamaños de comprimidos de 9 mm, redondo, 11 mm, redondo, 6,5 x 18 mm y 7,5 x 21 mm.

25 Todos los comprimidos liberaban cuantitativamente el principio activo ibuprofeno al cabo de 10 minutos.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 239 119 T3

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de una preparación de principio activo que contiene ibuprofeno, **caracterizado** porque se recubre ibuprofeno o sus sales mediante hidroximetilpropilcelulosas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa o gelatina como aglutinante, ascendiendo la proporción del aglutinante a 0,1 hasta 10% en peso respecto al peso seco de la preparación de principio activo y la proporción de ibuprofeno o sus sales a 90 hasta 99,9% en peso respecto al peso seco de la preparación de principio activo.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque al ibuprofeno o sus sales, que se han de recubrir, se añade de 0,1 a 1,5% en peso de dióxido de silicio altamente dispersado, respecto al peso seco de la preparación de principio activo.
3. Preparación de principio activo, que puede obtenerse mediante un procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2.
4. Preparación de principio activo, que contiene

de 90,0 a 99,9% en peso de	ibuprofeno o sus sales
de 0,1 a 10,0% en peso de	hidroximetilpropilcelulosas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, o gelatina, como aglutinante, y
de 0,1 a 1,5% en peso de	dióxido de silicio altamente dispersado,
- referidos respectivamente al peso seco de la preparación de principio activo, en la que las piezas comprimidas a partir de esta preparación de principio activo presentan una dureza de al menos 25 N con una fuerza compresora de 4,7 a 5,3 kN, con un contenido del principio activo ibuprofeno de 200 mg y un diámetro de 9 mm.
5. Uso de la preparación de principio activo conforme a las reivindicaciones 3 ó 4, para la producción de preparaciones farmacéuticas o formas farmacéuticas sólidas.
6. Preparación farmacéutica que contiene una preparación de principio activo conforme a las reivindicaciones 3 ó 4.
7. Preparación de principio activo según la reivindicación 6, **caracterizada** porque la preparación farmacéutica, además de la preparación de principio activo, contiene coadyuvantes para comprimidos.
8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque como coadyuvantes para comprimidos, están contenidas sustancias que originan una liberación retardada del principio activo desde formas farmacéuticas sólidas.
9. Preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 6 a 8, que contiene adicionalmente otros principios activos.
10. Uso de las preparaciones farmacéuticas conforme a una de las reivindicaciones 6 a 9 para la producción de formas farmacéuticas sólidas.
11. Procedimiento para la producción de formas farmacéuticas sólidas, **caracterizado** porque se comprime una preparación de principio activo conforme a las reivindicaciones 3 ó 4, o una preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 6 a 9, dándoles una forma sólida y, dado el caso, se recubre esta forma farmacéutica sólida mediante agentes de recubrimiento.
12. Formas farmacéuticas sólidas que contienen una preparación de principio activo conforme a las reivindicaciones 3 ó 4.
13. Formas farmacéuticas sólidas que contienen una preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 6 a 9.
14. Formas farmacéuticas sólidas según las reivindicaciones 12 ó 13, con un contenido de ibuprofeno mayor del 75% en peso.

40
AA 32868
NOTARIA TERCERA
ENCOMENDADA



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

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

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
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 procedimientos penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con los derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Cada Notario veintitres de este Círculo
hago constar que esta fotocopia coincide
con su fotocopia auténtica que he tenido
a la vista.
173 AGO 2007
WILLY VALEK HERRERA
NOTARIO VENTITRES
Bogotá D.C., Colombia

4539
OCT-23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

42
Notaria
JUAN CARLOS VALENZUELA
NOTARIO CUARENTA Y DOS
DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ - COLOMBIA
16 NOV 2010
ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DE LA COPIA AUTÉNTICA
QUE FUE PRESENTADA PARA
DILIGENCIA DE AUTENTICACIONES

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.-----

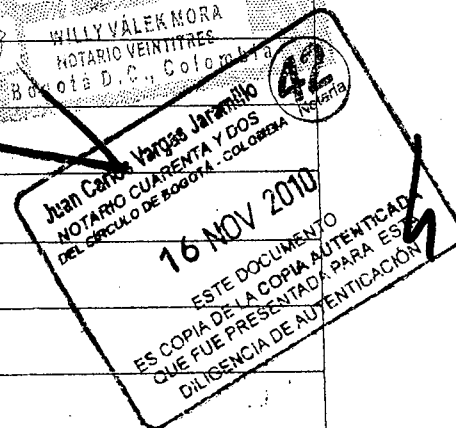
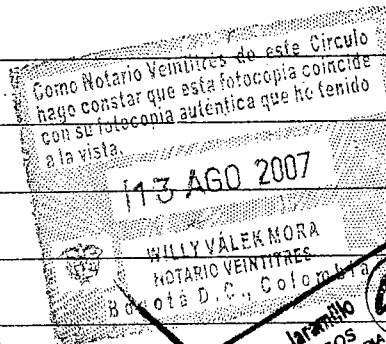
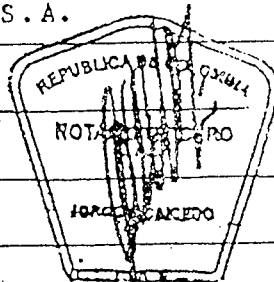
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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.

91 *Juan m Barberi*

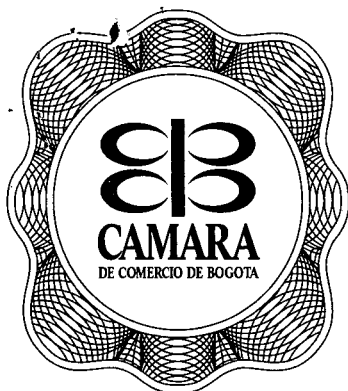
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO



01



* 9 9 0 8 0 1 4 5 *

80

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 1

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD: CALI

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

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DECEMBER DE 2005 NOTARIA TERCERA DE
CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DECEMBER DE 2005 BAJO EL NRO.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 2

14102 DEL LIBRO IX , SE APROBO LA FUSION POR ABSORCION ENTRE (ABSORBENTE)
TECNOQUIMICAS S.A. Y (ABSORBIDA (S)) DISTRIBUIDORA FARMACEUTICA CALOX
COLOMBIANA S.A. - EN LIQUIDACION- ,
ORGANIZACION FARMACEUTICA AMERICANA S.A. OFA - EN LIQUIDACION- .

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

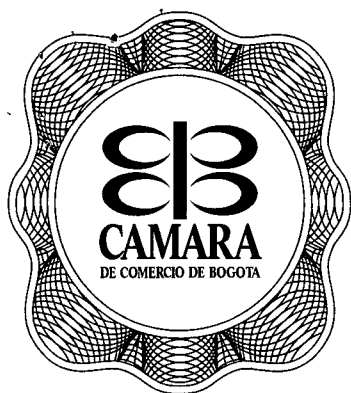
QUE POR ESCRITURA NRO. 4551 DEL 23 DE OCTOBER DE 2008 NOTARIA TERCERA DE
CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVEMBER DE 2008 BAJO EL NRO.
12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE
(ESCINDENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (BENEFICIARIA(S)) INVERSIONES TQTS S.A.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

CERTIFICA:

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5507 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	
E.P. 3124 18365	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 3325 18366	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 5726 19258	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	
E.P. 2374 19368	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	
E.P. 2793 22616	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	
E.P. 2794	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 4 6 *

81

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 3

22617

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

23489

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

23850

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

26016

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

27107

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

27181

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

27681

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

27682

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

28591

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

29569

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

31623

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

32757

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

33009

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

34591

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

35082

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

37141

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

37615

E.P. 5597 30/09/1969 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 18/10/1969

39341

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

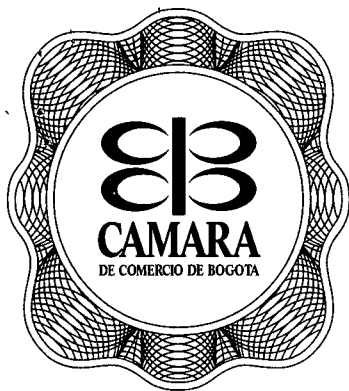
HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 4

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 20225 IX	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989
E.P. 8569	29/09/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	02/10/1989

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 4 7 *

82

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 5

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				
E.P. 5409		01/12/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI		07/12/2009
14004	IX				
E.P. 2465		18/06/2010	NOTARIA TERCERA DE CALI		25/06/2010
7575	IX				

CERTIFICA:

VIGENCIA: 01 DE JANUARY DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 6

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

QUE EN LA ESCRITURA PUBLICA NRO. 5409 DE REFORMA CITADA, SE ADICIONA AL ARTICULO 4 DE LOS ESTATUTOS SOCIALES EL LITERAL G) EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:

i) LA PRESTACION DE SERVICIOS RELACIONADOS CON EL CUIDADO DE BEBES, INCLUIDOS SERVICIOS DE GUARDERIA, SALA CUNA Y SIMILARES.

ii) LA PRESTACION DE SERVICIOS RELACIONADOS CON LA INVESTIGACION DE MERCADOS EN BENEFICIO DE NEGOCIOS PROPIOS O DISTRIBUIDOS.

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.

*** CONTINUA ***



53

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 7

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 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 NUEVE (9) 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 NUEVE (9) SUPLENTE PERSONALES LOS CUALES REEMPLAZARÁN A LOS RESPECTIVOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

PARÁGRAFO. CUANDO LA ELECCIÓN DE PRINCIPALES Y SUPLENTE SE HUBIERE EFECTUADO CON BASE EN MÁS DE UNA LISTA, LOS SUPLENTE REEMPLAZARÁN A LOS PRINCIPALES ELEGIDOS POR LA MISMA LISTA. AL EFECTUAR LA ELECCIÓN DE LOS MIEMBROS PRINCIPALES Y SUPLENTE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DETERMINARÁ DE ACUERDO CON LOS RESULTADOS DEL ESCRUTINIO, EL ORDEN DE PRECEDENCIA DE UNOS Y OTROS. 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 8

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 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.

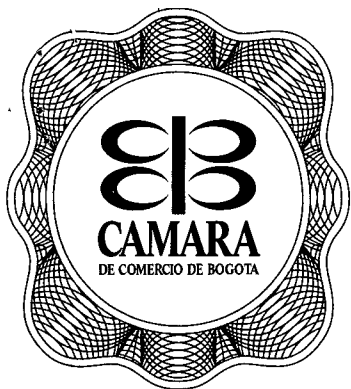
2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE.

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 CIENTO 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

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 4 9 *

54

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 9

REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS.

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

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

(ii) TENGAN UN PLAZO SUPERIOR A UN AÑO.

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 10

EVENTO CONSTITUTIVO DE CONTROL SOBRE DICHA PERSONA.

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

(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 COMPAÑIA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

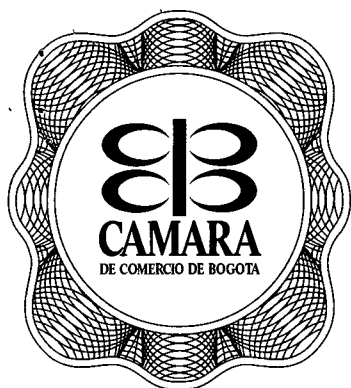
M) SERVIR DE ÓRGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPAÑIA.

LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA COMPAÑIA, SU REPRESENTACIÓN LEGAL Y LA 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 COMPAÑIA 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 COMPAÑIA, 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 COMPAÑIA 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

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 5 0 *

50

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 11

MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑIA TENGA INTERÉS E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CRÉDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARÁGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACIÓN Y SIN REQUERIR AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA 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 JANUARY DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

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

DOCUMENTO: ACTA No. 74 DEL 15 DE OCTOBER DE 2010

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 12

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 25 DE OCTOBER DE 2010 No. 12493 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

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 REISSNER

C.C.16615708

OCTAVO RENGLON

LUIS ERNESTO MEJIA CASTRO

C.C.16685633

NOVENO RENGLON

JAIME BERMUDEZ MERIZALDE

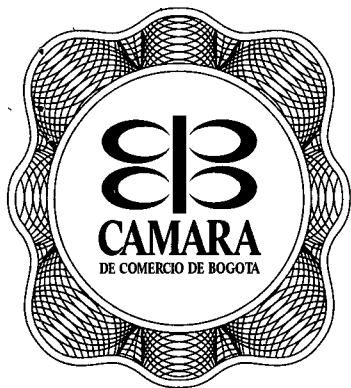
C.C.79386262

SUPLENTES

PRIMER RENGLON

EMILIO SARDI APARICIO

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 5 1 *

56

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 13

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

OCTAVO RENGLON

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C.14984104

NOVENO RENGLON

MARIA DEL PILAR CORREA LENIS

C.C.31931424

CERTIFICA:

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

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AUGUST DE 2004

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 14

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

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

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LUIS FERNANDO QUICENO BENAVIDES

C.C.6106227

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE JUNE DE 2009

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

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

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL SUPLENTE

KENELMA JUDITH PALENCIA CABANA

C.C.29181230

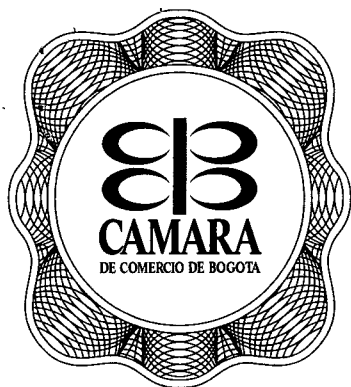
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5235 DEL 19 DE JULY DE 1996 NOTARIA DECIMA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 25 DE JULY DE 1996 BAJO EL NRO. 144 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

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

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

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 5 2 *

57

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 15

PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE JANUARY DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRUARY DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 16

DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DECEMBER DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE JANUARY DE 2005 BAJO EL NRO.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

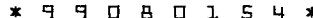
OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 18

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, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE

*** CONTINUA ***



PAGINA: 19

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 20

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 PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORQUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACIÓN ANTE LAS SECRETARÍAS 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.

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 5 5 *

60

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 21

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.

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 FIRMAR LAS CORRESPONDIENTES ACTAS ATENDER DIRECTAMENTE, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO Y EN GENERAL OBRAR COMO APODERADO ESPECIAL ANTE LAS AUTORIDADES

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 22

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.

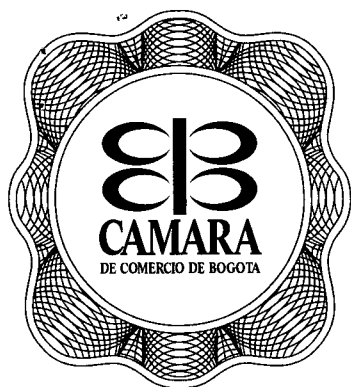
E. SUSCRIBIR CONTRATOS, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA QUE TENGA QUE VER CON LA ADQUISICIÓN DE EQUIPO Y MAQUINARIA, REPARACIÓN, ADECUACIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS TÉCNICOS Y DE ASESORÍA.

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 ORDEN.

3. MARÍA TERESA CAÑÓN 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:

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 5 6 *

61

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 23

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 - BANCOLEX.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 24

A LAS AUDIENCIAS DE RECLAMACIONES, ASÍ COMO LOS DOCUMENTOS DE TRANSACCIÓN. ESTAS FACULTADES SE OTORGAN SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

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

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

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

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

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

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

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

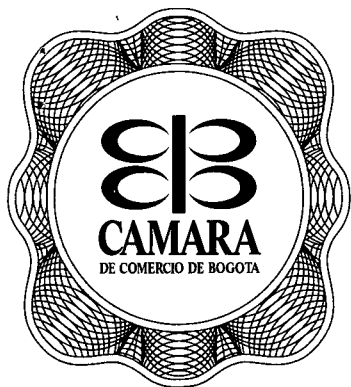
B. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO DE INMUEBLES, SU MODIFICACIÓN Y O TERMINACIÓN, INVENTARIOS Y ANEXOS PERTINENTES, BIEN SEA QUE LA SOCIEDAD OBRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA. ESTA FUNCIÓN LA PODRÁ EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

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

D. EN RELACIÓN CON LOS VEHÍCULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS, TIENE LA FACULTAD DE SUSCRIBIR LOS FORMULARIOS OFICIALES PARA TODO TIPO DE TRAMITE, ENTRE ELLOS EL TRASPASO, QUE SE REQUIERA REALIZAR, ANTE LAS SECRETARÍAS 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

*** CONTINUA ***



62

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 25

DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

ESTOS PODERES ESTARÁN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS
EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

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

- GERMAN ALBERTO SUAREZ HINCAPIE, C.C. 16.722.521 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CENTRO PACIFICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI.
- MARIA VICTORIA VARGAS PORRAS, C.C. 39.638.185 DE BOGOTA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.
- ESPERANZA GRANADOS JAIMES, C.C. 63.392.189 DE MALAGA (SANTANDER), SUBGERENTE ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.
- DIEGO FERNANDO MUÑOZ QUINTERO, C.C. 94.282.452 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN.
- CARLOS ORLANDO MUTIS PICON, C.C. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA.
- DANIEL AMEZQUITA LIZARAZO, C.C. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ATLANTICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA.

LOS MENCIONADOS FUNCIONARIOS EJERCERAN, EN SUS RESPECTIVAS REGIONALES, LAS 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 26

O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

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

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

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

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

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 28

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 CONDUCTENTES 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 EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES, E) INSTITUTO COLOMBIANO 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

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 5 9 *

64

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 29

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 JUNE DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE JULY DE 2009 BAJO EL NRO. 103 DEL LIBRO V SE OTORGO PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE PARA ATENDER LOS ASUNTOS DESCRITOS A LAS SIGUIENTES

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 FACULTADES EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A.:

1. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD, SIN LIMITACIÓN ALGUNA EN TODAS LAS LICIACIONES

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 30

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.

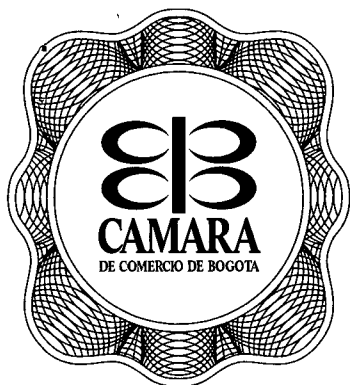
5. INSCRIBIR A LA SOCIEDAD Y RENOVAR SU REGISTRO UNICO DE PROponentES -RUP- O DE LA FIGURA QUE LA SUSTITUYA O MODIFIQUE.

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 EJERCAN LAS SIGUIENTES FACULTADES EN NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS SA.:

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

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 6 0 *

65

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 31

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

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

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

VALOR NOMINAL: \$500

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 32

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:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE SEPTIEMBRE 2009

INSCRIPCIÓN: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2009 NRO.10818 DEL LIBRO IX

CONSTA EL GRUPO EMPRESARIAL:

MATRIZ: TECNOQUÍMICAS S.A.

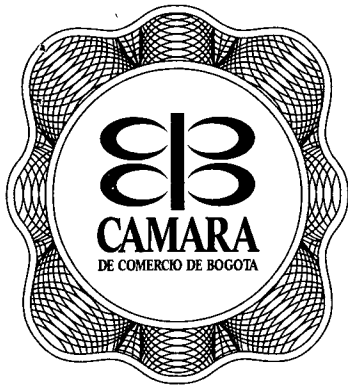
NIT: 890300466-5

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: DEDICADA A LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: LA FABRICACIÓN, EL ENVASADO,

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 6 1 *

66

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 33

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.

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

NIT: 805003416-4

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN 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 POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN, SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: INDUGRAFICAS S A S

NIT: 890304375-1

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRÁFICAS, LA DISTRIBUCIÓN DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD INDUGRAFICAS S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN, SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: TECNOFAR TQ SAS

NIT: 817003055

DOMICILIO: VILLA RICA, CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS, FARMACÉUTICOS, BIOLÓGICOS, COSMÉTICOS Y

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 34

ARTÍCULOS DE TOCADOR, QUÍMICOS, VETERINARIOS, AGRÍCOLAS, PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR Y ENVASES PLÁSTICOS PARA TODO TIPO DE USO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD TECNOFAR TQ S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S

NIT: 890302608-3

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES CORRESPONDIENTES A LA FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE PRODUCTOS ADHESIVOS, ABRASIVOS Y AISLANTES Y DE CONSUMO POPULAR.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA DE ADHESIVOS COLDESIVOS S.A.S. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: TECNOQUÍMICAS DE ECUADOR S.A

DOMICILIO: DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, REPÚBLICA DE ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS ACTIVIDADES DE VENTA AL POR MAYOR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, VETERINARIOS Y AGRÍCOLAS, DE SUSTANCIAS ADHESIVAS, COSMÉTICAS Y DE HIGIENE Y DE PRODUCTOS QUÍMICOS ORGÁNICOS E INORGÁNICOS.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS DE ECUADOR S.A. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V.

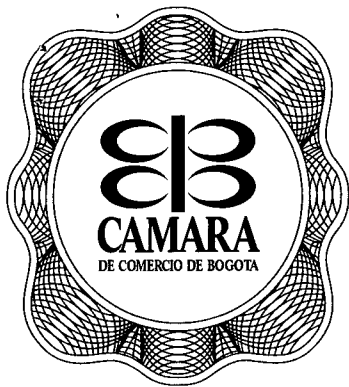
DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 6 2 *

63

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 35

ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V.

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: GALEMI S.A. DE C.V

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD GALEMI S.A DE C.V. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A.

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALTECA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

CERTIFICA:

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

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 39 DE CALI

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 36

RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE APRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
UBICADO EN: --CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
FECHA MATRICULA : 14 DE APRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE APRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754339-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK FEMME
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2010

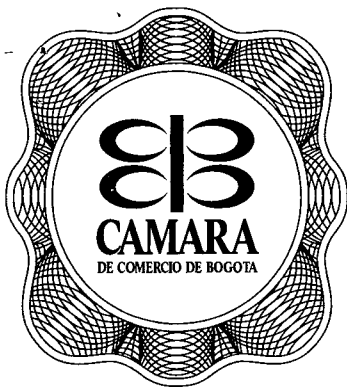
CERTIFICA:

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 DECEMBER DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.754341-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK VISION
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

*** CONTINUA ***



01



* 9 9 0 8 0 1 6 3 *

62

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/11/16

HORA: 09:30:37

OPERACION: 02COF1116047

PAGINA: 37

FECHA MATRICULA : 19 DE DECEMBER DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2010

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 DECEMBER DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

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

FECHA MATRICULA : 30 DE MARCH DE 2009

RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE MARCH DE 2010 .

CERTIFICA:

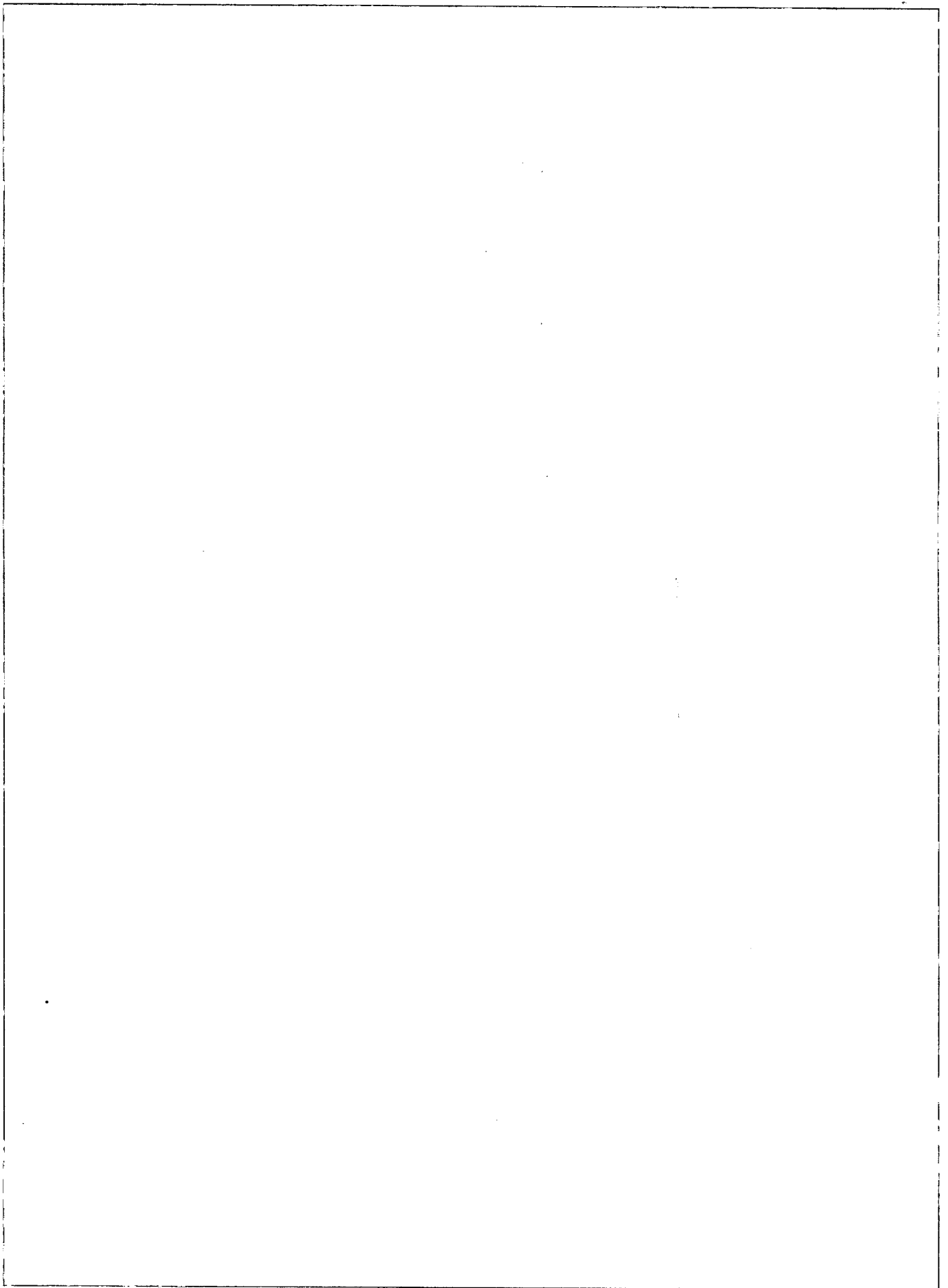
QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

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

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

DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE NOVEMBER DEL AÑO 2010 HORA: 09:33:25

[Firma manuscrita]



69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068966- -00005-0000

Fecha: 2010-11-16 17:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 70

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,868

FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	397494004	16/11/2010	756,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068966- -00005-0000

Fecha: 2010-11-16 17:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 70

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,870
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387494004	16/11/2010	756,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SDN: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 09-68966

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **619** DE

FECHA **20 DE AGOSTO DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **17 DE NOVIEMBRE DE 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO