

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016924 00000002
Fecha (AMD): 2002-07-29 15:05:53
Folios: 59
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 467 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016924 00000003
Fecha (AMD): 2002-07-29 15:06:53
Folios: 59
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO

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 | |

SOLICITUD

Número del expediente: 00 016 924
Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY.
Apoderado: RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN COMPUESTOS ANTIEPILEPTICOS DE GABAPENTINA, PREGABALINA Y ANÁLOGOS, JUNTO CON ANTAGONISTAS DE NMD Y NSAID, CON PROPIEDADES ANALGÉSICAS"
Gaceta: 515 de 29/04/2002, Página 240 – Número de Publicación 189

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR

Nombre: Tecnoquímicas S.A.

Dirección: Calle 23 No. 7-39

Teléfono: (092) 882.55.55

Fax: (092) 883.88.59

Domicilio: Cali

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: 621.26.31
E-mail: jireyesv@colomsat.net.co
Fax: 621.25.42
Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 79'152.473 de Usaquén
TP 44655

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Titulo II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se viola el Art. 21 de la Decisión puesto que se pretende el patentamiento de un segundo uso y los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y no ser susceptibles de aplicación industrial), 16 y 18 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica).

Justificación: La utilización de la Gabapentina, la pregabalina y análogos como analgésicos, constituye un segundo uso puesto que son principios activos que han sido tradicionalmente empleados para el tratamiento de la epilepsia.

Los agentes analgésicos de NMDA y NSAID son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica en forma individual y combinada. Su indicación terapéutica y su empleo en composiciones farmacéuticas analgésicas han sido revelados con amplia antelación a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana.

La combinación de varios fármacos es una técnica frecuentemente utilizada en farmacología; por lo tanto, la combinación de agentes analgésicos de NMDA y NSAID con principios activos antiepilépticos, a los cuales se les podría dar un uso analgésico (lo cual como se mencionó anteriormente no es patentable en Colombia), generaría un efecto sinérgico de los componentes, que es obvio para una persona versada en materia farmacéutica.

5

Comprobante de pago No. 1323060 (Oposición) Fecha JULIO 29
1323066 (Prórroga) Fecha JULIO 29

6

Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 00-016 924

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones que comprenden compuestos antiepilépticos de Gabapentina, pregabalina y análogos junto con antagonistas de NMDA y NSAID, con propiedades analgésicas"

SOLICITANTE: Warner Lambert Company

APODERADO: Rodolfo Rodríguez Madrid

TRÁMITE: Presentación de Oposición

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

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 00-016 924, por incumplir lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18, 20 y 21 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

2.1. Se pretende patentar el segundo uso de agentes antiepilépticos empleados ahora como analgésicos.

Los compuestos antiepilépticos que hacen parte de las combinaciones o composiciones pretendidas son conocidos, como su nombre lo indica, para el tratamiento de la epilepsia. Ello explica que los mismos hayan sido tradicionalmente empleados como agentes activos en medicamentos para tratar dicha patología, empleo que constituye su indicación terapéutica original.

07

El Diccionario de Especialidades Farmacéuticas¹ de 1999 – publicación editada e impresa en noviembre de 1998, esto es, antes de la fecha de prioridad de la solicitud – da cuenta de la exclusiva indicación de gabapentina para el tratamiento de crisis epilépticas, sin que se haga mención alguna de su eventual acción analgésica.

Por ello resulta inaceptable que la presente solicitud busque atribuirse patente sobre el segundo uso de tales agentes, y en especial de gabapentina, como integrantes de una composición para el tratamiento del dolor. Si bien algunas referencias literarias mencionan estudios sobre propiedades analgésicas de gabapentina, pregabalina y carbamazepina, es claro que las mismas referencias mencionan sin excepción, como primera aplicación y categoría terapéutica, su empleo como agentes antiepilépticos o anticonvulsivos. De igual manera es claro que las primeras patentes concedidas en el mundo para dichos agentes han mencionado como primera aplicación la que el propio solicitante admite, esto es, la de agentes antiepilépticos.

Lo dicho se demuestra, sin más, con la revisión de los siguientes documentos:

- Gabapentina: La Monografía 4343 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 demuestra el conocimiento de esta sustancia, sus características, propiedades y aplicación como agente antiepiléptico al menos desde 1976. La sustancia en cuestión es clasificada expresa y exclusivamente como “anticonvulsivo”. De igual manera, las primeras referencias bibliográficas citadas en esta publicación se refieren a pruebas de gabapentina en el tratamiento de la epilepsia (1989). Nótese cómo la mención de estudios sobre el empleo de gabapentina para tratar el dolor en neuropatías diabéticas es 9 años posterior (1998), lo cual demuestra que su indicación original es la que admite el solicitante.
- Carbamazepina: La Monografía 1826 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 demuestra el conocimiento de esta sustancia, sus características, propiedades, aplicación y clasificación terapéutica como agente anticonvulsivos al menos desde 1964. Al igual que en los casos anteriores, llamo la atención al hecho de que las primeras referencias bibliográficas se refieren a su empleo en patologías relacionadas con la epilepsia – ataques pediátricos, 1991 -, al paso que la mención de su indicación para el tratamiento del dolor asociado a la neuralgia es posterior (1995)
- Fentoína: La Monografía 7475 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia al menos desde 1946. En esta publicación se hace referencia exclusiva a la categoría terapéutica de la sustancia como agente antiepiléptico o anticonvulsivos, sin que se haga mención alguna de su eventual utilidad para tratar el dolor.
- Fosfentoina: La Monografía 10382 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y su aplicación desde 1981, y la clasifica expresa y exclusivamente como agente anticonvulsivos, sin hacer mención alguna de su eventual utilidad para tratar el dolor. Las referencias bibliográficas que relaciona esta publicación están referidas a estudios sobre su aplicación para tratar epilepsia y en neurocirugía.

¹“DEF” - PLM – Thomson Healthcare Information Group, Ed. PLM S.A., Cali, 1999.

i7

- Lamotrigina: La Monografía 5367 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y su aplicación desde 1981, y la clasifica expresa y exclusivamente como agente anticonvulsivos, sin hacer mención alguna de su eventual utilidad para tratar el dolor. Al igual que en el caso anterior, las referencias bibliográficas que relaciona esta publicación están referidas a estudios sobre su aplicación para tratar la epilepsia.

Así las cosas, pese a que el solicitante no pretende obtener patente sobre los agentes antiepilépticos como tales, pues todos ellos están comprendidos en el estado de la técnica desde antes de la fecha de prioridad de la solicitud y carecen de protección *per se* en Colombia, es clara su pretensión de obtener exclusiva sobre el segundo uso referido, el cual no puede ser objeto de privilegio a la luz de la Decisión 486. La concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de los compuestos antiepilépticos en cuestión, por el simple hecho de revelar para ellos una segunda indicación como agentes para el tratamiento del dolor e incluirlos como componentes en una combinación para ese fin.

Por último hago notar que, si en gracia de discusión fueran patentables los segundos usos, estos deberían cumplir con el requisito de novedad. Ello no ocurre en el caso que nos ocupa, por obra de la revelación del segundo uso en publicaciones anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud.

2.2. Los agentes NMDA y NSAID que hacen parte de la combinación son ampliamente conocidos y empleados en la industria, en forma individual y combinada.

Es interesante revisar de qué manera los grupos de agentes analgésicos (NMDAs y NSAIDs) que revela la solicitud, al igual que los agentes activos individualmente considerados, pertenecen al estado de la técnica con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud en curso:

NMDAs:

- Dextroanfán: La Monografía 5496 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de la sustancia levorfanol y su derivada dextroanfán, y de su indicación terapéutica como analgésicos narcóticos al menos desde 1946.
- Dextrometorfán: La Monografía 8274 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de la sustancia racemetorfán y su derivada dextrometorfán, y de su indicación terapéutica como antitusivos opioides al menos desde 1954.
- Ketamina: La Monografía 5306 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como anestésico al menos desde 1963.
- Ifenprodil: La Monografía 4936 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como vasodilatador al menos desde 1968.

153

NSAIDs

- Naproxeno (Naprosyn®) : La Monografía 6504 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con efectos analgésicos y antipiréticos al menos desde 1968.
- Ibuprofeno: La Monografía 4925 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) al menos desde 1964.
- Diclofenac: (Mencionado en la solicitud como diclorofenac) La Monografía 3112 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como agente antiinflamatorio al menos desde 1966
- Ketoprofeno: (Mencionado en la solicitud como ketofreno) La Monografía 5316 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como agente antiinflamatorio y analgésico al menos desde 1968.
- Tolmetina: La Monografía 9655 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como agente antiinflamatorio al menos desde 1969.
- Sulindac: La Monografía 9155 tomada del Merck Index, Edición Digital 1999 da cuenta del conocimiento de esta sustancia y de su indicación terapéutica como agente antiinflamatorio al menos desde 1971.

Los documentos referidos demuestran el conocimiento de los agentes analgésicos que hacen parte de la combinación pretendida, su indicación terapéutica y su empleo en composiciones farmacéuticas analgésicas con amplia antelación a la fecha de prioridad de la solicitud.

2.3. Carencia de nivel inventivo de la composición

Hasta este punto se ha demostrado el conocimiento individual de todos los agentes analgésicos que hacen parte de la combinación pretendida, y se ha admitido que ciertos agentes antiepilépticos preferidos en la invención pueden presentar efecto analgésico como segunda indicación². (Lo anterior sin perjuicio de insistir en que dicha segunda indicación no es patentable en Colombia)

Es del caso revisar ahora si la combinación de dos principios activos para la misma indicación terapéutica – el alivio del dolor – satisface el requisito de nivel inventivo que impone la Decisión 486 de 2000.

Sea lo primero anotar que en farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, entre ellos, y a manera de ejemplo pueden citarse las formulaciones de TRIMETROPIM-SULFAMETOXAZOL (para el tratamiento de infecciones crónicas del tracto urinario); de ISONIACIDA-PIRIDOXINA (para el tratamiento de la

² Véanse las referencias que en ese sentido aparecen en las monografías anexas, tomadas del Merck Index, en las cuales consta que la segunda indicación de los agentes antiepilépticos como analgésicos es, en todos los casos, anterior a la fecha de prioridad de la solicitud en curso. Este hecho resta novedad aún a la segunda indicación.

154

tuberculosis); de ERGOTAMINA-CAFEÍNA (para el tratamiento de la migraña); ACETAMINOFEN- PSEUDOEFDRA-CLORFENIRAMINA (para el tratamiento de los síntomas del resfriado común), entre muchos otros fármacos combinados disponibles en el mercado.³ De igual manera, la publicación DEF de 1999⁴ (editada en 1998), da cuenta de la existencia en el mercado, antes de la fecha de prioridad de la solicitud, de diversas composiciones farmacéuticas integradas por agentes analgésicos de grupos diversos pero compatibles, entre ellos los siguientes productos:

- Benorilato® (MK): ácido acetilsalicílico y acetaminofén
- Algimide® (Biochem): acetaminofén y codeína
- Winadine® (Sanofi): fosfato de codeína y acetaminofén

Para el caso en estudio, es obvio que la combinación pretendida tiene la misma finalidad que en los casos expuestos, esto es, hacer que el efecto analgésico supuestamente obtenido por obra de la administración combinada pueda ser mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del eventual efecto sinérgico pretendido.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del efecto combinado por obra de la identidad de funciones – aún tratándose de un segundo uso para el caso de los antiepilépticos - y la compatibilidad de sus mecanismos de acción. Una persona versada en la materia, conociendo los componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y el eventual efecto sinérgico de dicha combinación, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

2.4. Indeterminación de las reivindicaciones

Por último, llamo la atención a la evidente indeterminación y carencia de precisión en las reivindicaciones, con las cuales se pretende obtener exclusiva sobre combinaciones generales de principios activos sin que se revelen ni precisen las proporciones, pesos, excipientes y demás propiedades que deberían caracterizar las combinaciones en cuestión. Considerando que la protección conferida por la patente se determina en función del tenor de las reivindicaciones, es claro que la concesión de la presente solicitud, tal cual está redactada, restringiría por vía general el empleo los agentes en cualquier combinación, con independencia de las características propias de formulación que puedan emplearse.

³ Korolkovas Andrejus. "Essentials of Medicinal Chemistry". A Wiley Interscience publication. New York. 1988. pp 24-25.

⁴ Op. Cit., Pág. 105.

157

Por último, en lo que se refiere a la función de la descripción y los ejemplos como auxiliares de interpretación de las reivindicaciones, hago notar que en este caso tales apartes de la solicitud se limitan a mostrar proporciones de integración de la composición en partes del agente antiepiléptico y partes del agente analgésico común, sin revelar en detalle las características y propiedades de las composiciones en cuestión.

Si se considera que la contraprestación por la concesión de la patente es la plena revelación – full disclosure – del objeto reivindicado, es claro que en este caso el solicitante se reserva la información técnica que debería suministrar a la oficina de patentes.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 51 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. 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 60 días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

V. PRUEBAS

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

- 5.1. Copia de las monografías tomadas del Merck Index que se anuncian en el texto.
- 5.2. Fotocopias de los apartes de la publicación “DEF” 1999 que se anuncian en el texto.
- 5.3. Fotocopias de la publicación “Essentials of Medicinal Chemistry”, Korolkovas Andrejus,- A Wiley Interscience publication, New York. 1988. pp 118-192, anunciadas en el texto.

VI. ANEXOS

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

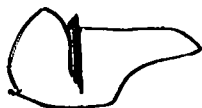
1. Certificados de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.

4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en 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. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

LIBRERIA RAMIREZ NARANJO
AA 328677
NOTARIA TERCERA
EXHIBICION



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, JORCE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E P C E P C (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -
- - - - -
- - - - -
compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

Como Notario 25 (E) del Círculo de Santafé de Bogotá D.C. Hago constar que esta copia coincide a una copia auténtica que he tenido
23 JUL 2002
EDROTECIN CARACASSANTO
NOTARIO 25 (E)

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

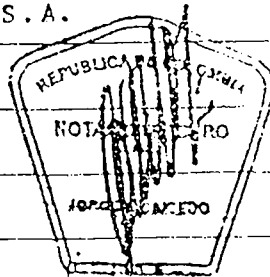
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

Como Notario 25 (E) del Circuito de Sudoccidente de Bogotá D.C. Hago constar que esta copia coincide a una copia auténtica que he tenido en la vista.

23 JUL 2002

PEDRO LEON CABARCAS SANTONA
NOTARIO 25 (E)

9

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 8861339

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

PAGINA 1

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA: 15:50:09 0036226328

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:
TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

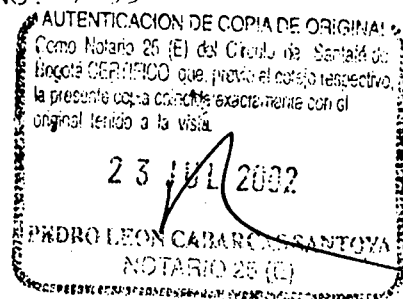
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5



C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

PAGINA 2

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21
 DE ABRIL DEL AÑO 1972, NOTARIA SEGUNDA CALI
 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DEL AÑO
 1972 BAJO EL NRO. 00794 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU
 NOMBRE DE:
 COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
 (SIC)
 POR EL DE:
 TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO
 DEL AÑO 1983, NOTARIA DECIMA DE CALI
 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DEL AÑO
 1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-
 FORMO DE COMANDITA POR ACCIONES EN ANONIMA-----
 BAJO EL NOMBRE DE:
 TECNOQUIMICAS S A

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2498	18-11-1966	04 CALI	25-11-1966	32757	
2792	27-12-1966	04 CALI	05-01-1967	33009	
2209	25-09-1967	04 CALI	04-10-1967	34591	
6933	20-12-1967	02 CALI	28-12-1967	35082	
6363	14-11-1968	02 CALI	26-11-1968	37141	
7711	31-12-1968	02 CALI	04-02-1969	37615	
5597	30-09-1969	02 CALI	18-10-1969	39341	
5211	27-08-1970	02 CALI	04-09-1970	41379	
6576	07-10-1971	02 CALI	14-10-1971	44154	
7286	08-11-1971	02 CALI	10-11-1971	44367	
8042	03-12-1971	02 CALI	21-12-1971	44716	

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA: 15:50:09

6209	05-10-1973	02	CALI	15-10-1973	05505	IX
8741	31-12-1973	02	CALI	08-03-1974	07636	IX
9270	31-12-1974	02	CALI	31-01-1975	11772	IX
9504	31-12-1974	02	CALI	04-04-1975	12441	IX
7566	05-12-1975	02	CALI	09-01-1976	15581	IX
2671	09-05-1980	02	CALI	22-10-1980	41529	IX
779	10-03-1982	10	CALI	03-08-1982	54655	IX
4324	10-11-1982	10	CALI	30-06-1983	61172	IX
1269	18-03-1986	10	CALI	01-04-1986	83730	IX
5089	24-09-1986	10	CALI	29-09-1986	87933	IX
7064	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02552	IX
7065	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02553	IX
5929	14-07-1989	10	CALI	26-07-1989	20225	IX
8569	29-09-1989	10	CALI	02-10-1989	22250	IX
10571	04-12-1992	10	CALI	15-12-1992	60929	IX
10249	18-12-1995	10	CALI	20-12-1995	10214	IX
2359	22-05-1997	03	CALI	27-05-1997	03813	IX
2624	30-06-2000	03	CALI	07-07-2000	04740	IX
3814	15-09-2000	03	CALI	18-09-2000	06381	IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 4

0036226328

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.

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

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

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 2) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09. 0036226328

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

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

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

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 6
0036226328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPANIA TENGA INTERES E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUERIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26

NRO. 62203

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C. 14,445,880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C. 14,949,561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B. DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C. 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C. 14,434,582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 38

FECHA: 1992/02/03

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1992/06/05

NRO. 54016

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 52

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

164

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.
C.C. 14,445,880JUAN MANUEL BARBERI O.
C.C. 14,949,561JUAN B. DE LOS RIOS G.
C.C. 17,108,621EMILIO SARDI A.
C.C. 14,434,582DIEGO QUIJANO REISSNER
C.C. 16,615,708

SUPLENTES

GUSTAVO SANCHEZ L.
C.C. 16,625,260VICTOR ROSA G.
C.C. 6,811,102CARLOS ALBERTO JIMENEZ
C.C. 16,702,695ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C. 14,984,104ANA MARIA ALVAREZ
C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NIT. 860,039,453
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 8

0036226328

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:

JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 2001/09/03
FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25 NRO. 06933 LIBRO: 09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:

GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE CALI MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR. B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D)

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 9

0036226328

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.

C E R T I F I C A :

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00323 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 10

0036226328

167

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00356 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ POTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 11

0036226328

TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00213 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANÓN DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 12
0036226328

PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00298 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

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.) OTORGUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR,

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 13

0036226323

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.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00300 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LA SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14

0036226328

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

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00301 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 310 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 15

0036226328

91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 16

0036226328

GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00318 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 17

0036226328

LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$27,200,000,000.00	54,400,000	\$500.00
SUSCRITO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00
PAGADO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00

C E R T I F I C A :

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO. 1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 18

0036226328

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.440.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.007050-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 7 39
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CR. 7 No. 22 122
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 4 66
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 27 DE MARZO DE 2002.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19

0036226328

AL

C E R T I F I C A :

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

LOS ACTOS DE REGISTRO 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.

C E R T I F I C A :

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

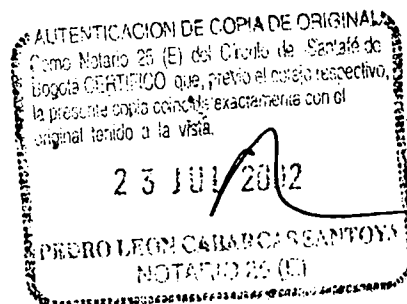
DE 2,002 HORA: 15:50:09

LA INFORMACION SUMINISTRADA EN LA PRESENTE CERTIFICACION, ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DE LA CAMARA DE ORIGEN.

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.

EL SECRETARIO

123456



Monograph number: 4343.

Title: Gabapentin

CAS Registry number: [60142-96-3]

CAS name(s): 1-(Aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid;

Drug code(s): CI-945; G6-3450; GOE-3450;

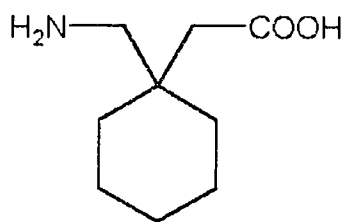
Trade name(s): Neurontin (Parke-Davis) .

Molecular formula: C₉H₁₇NO₂;

Molecular weight: 171.24.

Percent Composition: C 63.13%, H 10.01%, N 8.18%, O 18.69%.

Literature references: Amino acid structurally related to γ -aminobutyric acid (GABA), *q.v.*, designed to cross the blood brain barrier. Prepn: G. Satzinger *et al.*, **Ger. pat. 2,460,891** (1976 to Gödecke); *idem*, **U.S. pat. 4,024,175** (1977 to Warner-Lambert). Pharmacokinetics and metabolism: K.-O. Vollmer *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* **36**, 830 (1986). Clinical pharmacology: B. Saletu *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **24**, 362 (1986). GC determin in biological fluids: W. D. Hooper *et al.*, *J. Chromatog.* **529**, 167 (1990). Review of pharmacology and clinical trials in epilepsy: B. Schmidt in *Antiepileptic Drugs*, R. H. Levy *et al.*, Eds. (Raven Press, New York, 3rd ed., 1989) pp 925-935; K. L. Goa, E. M. Sorkin, *Drugs* **46**, 409-427 (1993). Clinical trial for treatment of pain in diabetic neuropathy: M. Backonja *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **280**, 1831 (1998).

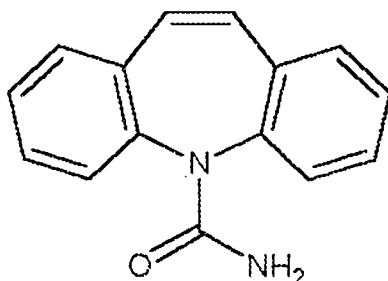


Properties: Crystals from ethanol/ether, mp 162-166° (Satzinger) ; also reported as mp 165-167° (Schmidt) . pK_{a1} (25°) 3.68; pK_{a2} 10.70. Isoelectric point 7.14. Solubility in water at pH 7.4 exceeds 10%.

Melting Point: mp 162-166° (Satzinger); mp 165-167° (Schmidt)

THERAP. CAT.: Anticonvulsant.

n8

Monograph number: 1826.**Title:** Carbamazepine.**CAS Registry number:** [298-46-4]**CAS name(s):** 5*H*-Dibenz[*b,f*]azepine-5-carboxamide;**Additional name(s):** 5-carbamoyl-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine;**Drug code(s):** G-32883;**Trade name(s):** Biston (Slovakofarma) ; Calepsin (Orion) ; Carbatrol (Shire) ; Epitol (Teva) ; Finlepsin (Arzneimittelwerk Dresden) ; Sirtal (Sanofi Winthrop) ; Stazepine (Polfa) ; Tegretol (Novartis) ; Telesmin (Yoshitomi) ; Timonil (Desitin) .**Molecular formula:** C₁₅H₁₂N₂O;**Molecular weight:** 236.27.**Percent Composition:** C 76.25%, H 5.12%, N 11.86%, O 6.77%.**Literature references:** Prepn: W. Schindler, U.S. pat. **2,948,718** (1960 to Geigy). Toxicity: E. G. Stenger, F. C. Roulet, *Med. Exp.* **11**, 191 (1964). Review of GLC methods, pharmacokinetics and metabolism: S. Pynnönen, *Ther. Drug Monit.* **1**, 409-431 (1979). Comprehensive description: H. Y. Aboul-Enein, A. A. Al-Badr, *Anal. Profiles Drug Subs.* **9**, 87-106 (1980). Review of clinical use in pediatric seizures: J. T. Gilman, *DICP Ann. Pharmacother.* **25**, 1109-1112 (1991); in trigeminal neuralgia: A. Sidebottom, S. Maxwell, *J. Clin. Pharm. Ther.* **20**, 31-35 (1995).**Properties:** Crystals from abs ethanol + benzene, mp 190-193°. Sol in alcohol, acetone, propylene glycol. Practically insol in water. LD₅₀ orally in mice, rats: 3750, 4025 mg/kg (Stenger, Roulet) .**Melting Point:** mp 190-193°**THERAP CAT:** Anticonvulsant. In treatment of pain associated with trigeminal neuralgia.

Monograph number: 7475.

(Title: Phenytoin:)

CAS Registry number: [57-41-0]

CAS name(s): 5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidinedione;

Additional name(s): diphenylhydantoin;

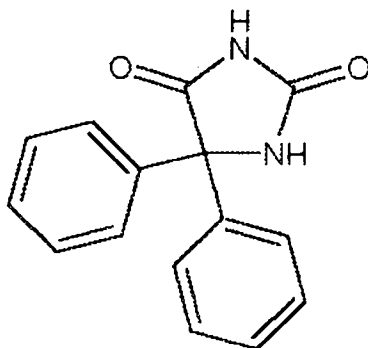
Trade name(s): Difhydan (Leo Pharm.) ; Di-Hydan (Synthelabo) ; Dilantin (Parke-Davis) ; Hydantin (Orion) ; Hydantol (Fujinaga) ; Lehydan (Abigo) ; Zentropil (Knoll) .

Molecular formula: $C_{15}H_{12}N_2O_2$;

Molecular weight: 252.27.

Percent Composition: C 71.42%, H 4.79%, N 11.10%, O 12.68%.

Literature references: Prepn from benzophenone: Henze, **U.S. pat. 2,409,754** (1946 to Parke, Davis); of sodium salt from benzil, urea and NaOH: Biltz, *Ber.* **41**, 1391 (1908); **44**, 411 (1911). Pharmacology: Gillis *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **179**, 599 (1971). Toxicity of base: G. Stille, I. Brunckow, *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 723 (1954); of sodium salt: G. B. Fink, E. A. Swinyard, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **127**, 318 (1959). Reviews: Damato, *Progr. Cardio. Dis.* **12**, 1-15 (1969); Dreifus, Watanabe, *Am. Heart J.* **80**, 709-713 (1970). Review of carcinogenicity studies: *IARC Monographs* **13**, 201-225 (1977). Comprehensive description: J. Philip *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* **13**, 417-445 (1984).



Properties: Powder, mp 295-298°. Practically insol in water. One gram dissolves in about 60 ml alcohol, about 30 ml acetone. Sol in alkali hydroxides. LD₅₀ in mice (mg/kg): 92 i.v. ; 110 s.c. (Stille, Brunckow) .

Melting Point: mp 295-298°

Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$,

CAS Registry: [630-93-3]

WJ

Additional name(s): *phenytoin soluble, sodium 5,5-diphenyl hydantoinate,*

Trade name(s): *Aurantin (Parke-Davis) , Epanutin (Parke-Davis) , Phenhydan (Desitin) , Pyoredol (Roussel Diamant) , Tacosal (Helvepharm) .*

Properties: White powder; bitter, soapy taste. Somewhat hygroscopic. Easily dissociated even by weak acids (incl CO₂ absorbed on exposure to air) regenerating phenytoin. One gram dissolves in 10.5 ml alc; in ~66 ml water (aq soln turbid unless pH adjusted to >11.7, the pH of a satd soln). Insol in ether, chloroform. LD₅₀ orally in mice: 490 mg/kg (Fink, Swinyard) .

Note: *Note:* Phenytoin may reasonably be anticipated to be a carcinogen: *Seventh Annual Report on Carcinogens* (PB95-109781, 1994) p 319.

THERAP CAT: Anticonvulsant; antiepileptic.

THERAP CAT (VET): Anticonvulsant.

187

Monograph number: 10382.

Title: Fosphenytoin.

CAS Registry number: [93390-81-9]

CAS name(s): 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidinedione;

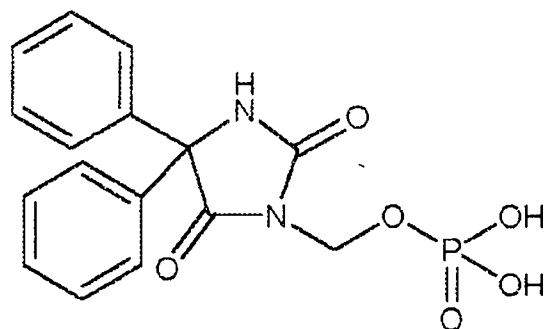
Additional name(s): 3-(hydroxymethyl)-5,5-diphenylhydantoin phosphate ester; (3-phosphoryloxymethyl)phenytoin; prophenytoin.

Molecular formula: $C_{16}H_{15}N_2O_6P$;

Molecular weight: 362.28.

Percent Composition: C 53.05%, H 4.17%, N 7.73%, O 26.50%, P 8.55%.

Literature references: Prodrug of phenytoin, *q.v.* Prepn: V. J. Stella, K. B. Sloan, U.S. pat. **4,260,769** (1981 to INTERx). Series of articles on chemical properties and pharmacokinetics: S. A. Varia *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **73**, 1068-1090 (1984). Pharmacology: R. D. Smith *et al.*, *Epilepsia* **30**, 9 (Suppl. 2, S15) (1989). Clinical bioavailability and pharmacokinetics: B. D. Jamerson *et al.*, *ibid.* **31**, 592 (1990). Series of articles on use in epilepsy: *Neurology* **46**, Suppl. 1, S1-S28 (1996). Clinical trial in epilepsy and neurosurgery: B. J. Wilder *et al.*, *Arch. Neurol.* **53**, 764 (1996).



Properties: White crystals from acetone, mp 173°-176.5°.

Melting Point: mp 173°-176.5°

Derivative: Disodium salt,

Molecular Formula: $C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P$,

CAS Registry: [92134-98-0]

Additional name(s): fosphenytoin sodium,

Drug code(s): ACC-9653,

Trade name(s): Cerebyx (Parke, Davis).

Properties: White crystals as the dihydrate from water-ethanol-acetone, mp 220° (softens). pH of a saturated aqueous soln: ~9. Soly at 25° (mg/ml): 142 in water. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 234, 363 i.v. (Smith).

182

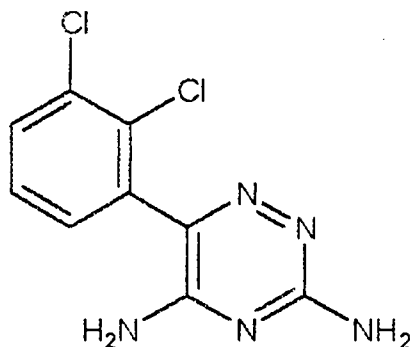
Melting Point: mp 220° (softens)

Therap Cat: Anticonvulsant

83

Monograph number: 5367.**Title:** Lamotrigine.**CAS Registry number:** [84057-84-1]**CAS name(s):** 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine;**Additional name(s):** 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine; LTG;**Drug code(s):** BW-430C;**Trade name(s):** Lamictal (Wellcome).**Molecular formula:** C₉H₇Cl₂N₅;**Molecular weight:** 256.09.**Percent Composition:** C 42.21%, H 2.76%, Cl 27.69%, N 27.35%.

Literature references: Prepn: M. G. Baxter *et al.*, **Eur. pat. Appl. 21,121** (1981 to Wellcome Foundation); D. A. Sawyer *et al.*, **U.S. pat. 4,602,017** (1986). Anticonvulsant activity: A. A. Miller *et al.*, *Epilepsia* **27**, 483 (1986). Mechanism of action study: M. J. Leach *et al.*, *ibid.* 490. Evaluation of CNS effects: A. F. Cohen *et al.*, *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **20**, 619 (1985). Pharmacokinetics: A. F. Cohen *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 535 (1987). Series of articles on clinical pharmacology, efficacy and safety: *Epilepsia* **32**, Suppl. 2, S9-S21 (1991). Review: K. L. Goa *et al.*, *Drugs* **46**, 152-176 (1993).



Properties: Crystals from isopropanol, mp 216-218° (uncorr). LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 250, >640 orally (Sawyer).

Melting Point: mp 216-218° (uncorr)**THERAPY CAT:** Anticonvulsant.

64

Monograph number: 5496.

Title: Levorphanol. 37

CAS Registry number: [77-07-6]

CAS name(s): 17-Methylmorphinan-3-ol;

Additional name(s): (-)-3-hydroxy-N-methylmorphinan; levorphan; lemoran;

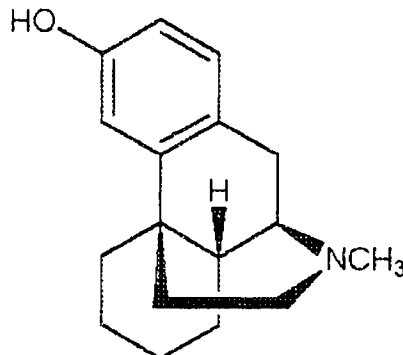
Drug code(s): Ro-1-5431.

Molecular formula: C₁₇H₂₃NO;

Molecular weight: 257.38.

Percent Composition: C 79.33%, H 9.01%, N 5.44%, O 6.22%.

Literature references: Orally active synthetic morphine analog. Prepn of racemate from 2-methyl-1-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinoline: Grewe, *Naturwiss.* **33**, 333 (1946); *Angew. Chem.* **A59**, 198 (1947); Grewe, Mondon, *Ber.* **81**, 279 (1948); **Swiss pat. 280,674** (1952 to Hoffmann-La Roche), C.A. **47**, 7554 (1953). Prepn of isomers: Schnider, Grssner, *Helv. Chim. Acta* **34**, 2211 (1951); Vogler, **U.S. pat. 2,744,112** (1956 to Hoffmann-La Roche). Absolute configuration: Corrodi *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **42**, 212 (1959). Analgesic activity and toxicity data: L. O. Randall, G. Lehmann, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **99**, 163 (1950). HPLC determ in plasma: R. Lucek, R. Dixon, *J. Chromatog.* **341**, 239 (1985). Clinical pharmacokinetics: R. Dixon *et al.*, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **41**, 3 (1983).



Properties: Crystals, mp 198-199°. [α]_D²⁰ -56° (c = 3 in absolute alcohol).

Melting Point: mp 198-199°

Rotation: -56°

Derivative: Tartrate dihydrate,

Molecular Formula: C₁₇H₂₃NO.C₄H₆O₆.2H₂O,

CAS Registry: [5985-38-6]

Drug code(s): Ro-1-5431/7,

185

Trade name(s): *Dromoran (Roche) , Levo-Dromoran.*

Properties: Crystals, mp 113-115° (when anhydrous, mp 206-208°). $[\alpha]_D^{20} -14^\circ$ (c = 3 in water) .
pH of a 0.2% aq soln 3.4 to 4.0. One gram dissolves in 45 ml water, in 110 g alcohol, in 50 g ether.

Melting Point: mp 113-115° ; when anhydrous, mp 206-208°

Rotation: -14°

Derivative: *dl-Form,*

CAS Registry: [297-90-5]

Additional name(s): *racemorphan, methorphan.*

Properties: Crystals from anisole and dil alcohol, mp 251-253° .

Melting Point: mp 251-253°

Derivative: *dl-Form hydrobromide,*

Molecular Formula: $C_{17}H_{23}NO \cdot HBr$,

CAS Registry: [5985-35-3]

Drug code(s): *Nu-2206.*

Properties: Crystals, mp 193-195° . Sol in water; sparingly sol in alcohol. Practically insol in ether. LD₅₀ i.v. in mice: 41 mg/kg (Randall, Lehmann) .

Melting Point: mp 193-195°

Derivative: *d-Form; ν*

CAS Registry: [125-73-5]

Additional name(s): *dextrorphan; π*

Drug code(s): *Ro-1-6794.*

Properties: Crystals, mp 198-199° . $[\alpha]_D^{20} +56.3^\circ$ (c = 3 in abs alcohol) .

Melting Point: mp 198-199°

Rotation: $+56.3^\circ$

Derivative: *d-Form tartrate monohydrate,*

Molecular Formula: $C_{17}H_{23}NO \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$,

Properties: crystals, mp 183-185° . $[\alpha]_D^{20} +34.6^\circ$ (c = 3 in water) . Sol in water.

Melting Point: mp 183-185°

Rotation: $+34.6^\circ$

Note: *Note:* Levorphanol, racemorphan and their salts are controlled substances (opiates) listed in the U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.12 (1995).

THERAP CAT: Analgesic (narcotic).

Monograph number: 8274.

Title: Racemethorphan:

CAS Registry number: [510-53-2]

CAS name(s): (±)-3-Methoxy-17-methylmorphinan;

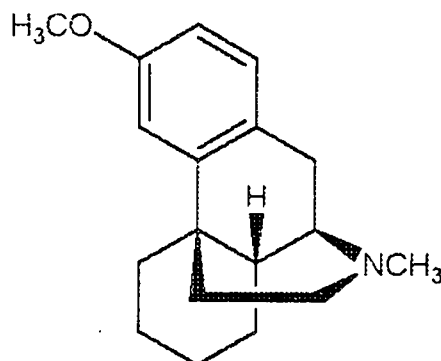
Additional name(s): *dl-cis*-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-6-methoxy-11-methyl-2*H*-10,4a-imino-ethanophenanthrene; *dl-cis*-1,2,3,9,10,10a-hexahydro-6-methoxy-11-methyl-4*H*-10,4a-imino-ethanophenanthrene; deoxydihydrothebacodine; methorphan.

Molecular formula: C₁₈H₂₅NO;

Molecular weight: 271.40.

Percent Composition: C 79.66%, H 9.28%, N 5.16%, O 5.90%.

Literature references: Prepn: Schnider, Grssner, U.S. pat. **2,676,177** (1954 to Hoffmann-La Roche). Prepn of *d*-form: *eidem*, *ibid*.; Häfliger *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **39**, 2053 (1956). Prepn of *l*-form hydrobromide: Corrodi *et al.*, *ibid.* **42**, 215 (1959). Crystal structure and absolute configuration of *d*-form hydrobromide: L. Gylbert, D. Carlstrom, *Acta Crystallogr. B*, 2833 (1977).



Derivative: Hydrobromide,

Molecular Formula: C₁₈H₂₅NO.HBr,

CAS Registry: [6031-86-3]

Drug code(s): Ro-1-5470.

Properties: Crystals, mp 124-126°.

Melting Point: mp 124-126°

Derivative: *d*-Form hydrobromide,

CAS Registry: [125-69-9]

Additional name(s): *dextromethorphan hydrobromide*, *demorphan hydrobromide*,

198

Drug code(s): *Ro-1-5470/5,*

Trade name(s): *Benylin DM (Parke, Davis) , Canfodion (Gentili) , Cosylan (Warner-Lambert) , Hihustan M (Maruko) .*

Properties: Occurs as the monohydrate, crystals, mp 122-124°. $[\alpha]_D^{20} +27.6^\circ$ (c = 1.5 in water) .
Approx soly in water: 1.5% at 25°, 5% at 50°, 25% at 85°. Soly (w/w): 25% in 95% ethanol at room temp, 10% in glycerol. Sol in propylene glycol, chloroform. Practically insol in ether. pH of a 1% aq soln: 5.2-6.5. Long range stability of aq solns obtained by adjusting pH within 4-5.6. Reacts with alkalies forming the free base which is practically insol in water.

Melting Point: mp 122-124°

Rotation: +27.6°

Derivative: *l*-Form hydrobromide,

CAS Registry: [125-68-8]

Additional name(s): *levomethorphan hydrobromide,*

Drug code(s): *Ro-1-5470/6, Ro-1-7788.*

Properties: Occurs as the dihydrate, crystals, mp 124-126°. $[\alpha]_D^{20} -26.3^\circ$.

Melting Point: mp 124-126°

Rotation: -26.3°

Note: *Note:* Racemethorphan and levomethorphan are controlled substances (opiates) listed in the U.S. Code of Federal Regulations, Title 21 Part 1308.12 (1995).

THERAP CAT: Antitussive.

Monograph number: 5306.

(Title: Ketamine.)

CAS Registry number: [6740-88-1]

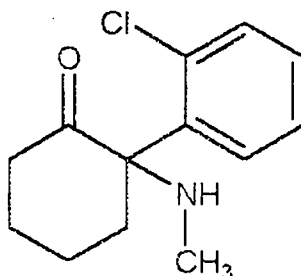
CAS name(s): (±)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone;

Molecular formula: C₁₃H₁₆ClNO;

Molecular weight: 237.73.

Percent Composition: C 65.68%, H 6.78%, Cl 14.91%, N 5.89%, O 6.73%.

Literature references: Prepn: C. L. Stevens, **Belg. pat. 634,208**; *idem*, **U.S. pat. 3,254,124** (1963, 1966 both to Parke, Davis). Isoln of optical isomers: T. W. Hudyma *et al.*, **Ger. pat. 2,062,620** (1971 to Bristol-Myers), *C.A.* **75**, 118119x (1971). Clinical pharmacology of racemate and enantiomers: P. F. White *et al.*, *Anesthesiology* **52**, 231 (1980). Toxicity: E. J. Goldenthal, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **18**, 185 (1971). Enantioselective HPLC deterrn in plasma: G. Geisslinger *et al.*, *J. Chromatog.* **568**, 165 (1991). Comprehensive description: W. C. Sass, S. A. Fusari, *Anal. Profiles Drug Subs.* **6**, 297-322 (1977). Review of pharmacology and use in veterinary medicine: M. Wright, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **180**, 1462-1471 (1982). Review of pharmacology and clinical experience: D. L. Reich, G. Silvay, *Can. J. Anaesth.* **36**, 186-197 (1989); in pediatric procedures: S. M. Green, N. E. Johnson, *Ann. Emerg. Med.* **19**, 1033-1046 (1990).



Properties: Crystals from pentane-ether, mp 92-93°. uv max (0.01N NaOH in 95% methanol): 301, 276, 268, 261 nm ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$ 5.0, 7.0, 9.8, 10.5). pKa 7.5. pH of 10% aq soln 3.5.

Melting Point: mp 92-93°

UV Maxima: 301; 276; 268; 261

Derivative: Hydrochloride,

Molecular Formula: C₁₃H₁₆ClNO.HCl,

CAS Registry: [1867-66-9]

Drug code(s): CI-581,

Trade name(s): *Ketaject (Bristol-Myers Squibb)*, *Ketalar (Parke-Davis)*, *Ketanarkon (Streuli)*, *Ketanest (Parke-Davis)*, *Ketaset (Am. Home)*, *Ketavet (Gellini)*, *Vetalar (Am.*

Home .

Properties: White crystals, mp 262-263° . Soly in water: 20 g/100 ml. LD₅₀ in adult mice, rats (mg/kg): 224 ±4 , 229 ±5 i.p. (Goldenthal) .

Melting Point: mp 262-263°

THERAP CAT: Anesthetic (intravenous).

THERAP CAT (VET): Anesthetic (intravenous).

Monograph number: 4936.

Title: Ifenprodil.

CAS Registry number: [23210-56-2]

CAS name(s): α -(4-Hydroxyphenyl)- β -methyl-4-(phenylmethyl)-1-piperidineethanol; 4-benzyl- α -(*p*-hydroxyphenyl)- β -methyl-1-piperidineethanol;

Additional name(s): 2-(4-benzylpiperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol; 1-methyl-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl-1-(4-benzylpiperidine);

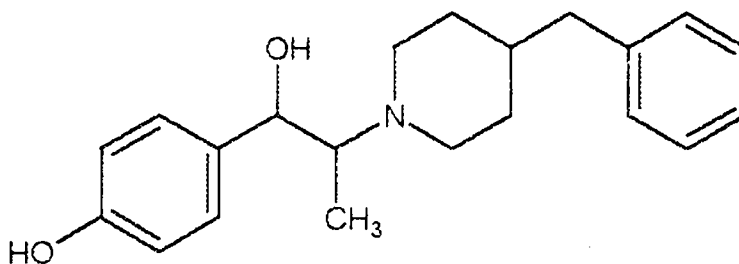
Drug code(s): RC-61-91.

Molecular formula: $C_{21}H_{27}NO_2$;

Molecular weight: 325.45.

Percent Composition: C 77.50%, H 8.36%, N 4.30%, O 9.83%.

Literature references: Prepn and pharmacology: M. Carron *et al.*, **Fr. pat. M5733**; **U.S. pat. 3, 509,164** (1968, 1970 to Robert et Carrière); C. Carron *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* **21**, 1992 (1971)



Properties: mp 114°.

Melting Point: mp 114°

Derivative: Neutral tartrate,

Molecular Formula: $(C_{21}H_{27}NO_2)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Trade name(s): *Cerocral (Funai)*, *Dilvax (Promeco)*, *Vadilex (Robert et Carrière)*.

Properties: Crystals from methanol, mp 178-180°. Sol in alc, water. Very slightly sol in acetone, chloroform. Practically insol in ether. LD₅₀ in male Swiss mice (mg/kg): 17 i.v.; 120 i.p.; 275 orally (Carron, 1970).

Melting Point: mp 178-180°

THERAP CAT: Vasodilator (cerebral and peripheral).

192

Monograph number: 6504.

Title: Naproxen;

CAS Registry number: [22204-53-1]

CAS name(s): (S)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic acid;

Additional name(s): *d*-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid; MNPA;

Drug code(s): RS-3540;

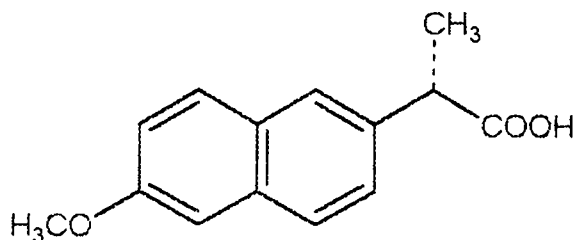
Trade name(s): Bonyl (Erco) ; Dysmenalgit (Krewel) ; Equiproxen (Syntex) ; Floginax (Lifepharm) ; Laraflex (Lagap) ; Laser (Tosi) ; Malexin (BASF) ; Naixan (Tanabe) ; Napren (Nycomed) ; Naprius (Magis) ; Naprosyn (Syntex) ; Naprosyne (Syntex) ; Naprux (Andromaco) ; Naxen (Syntex) ; Nycopren (Nycomed) ; Pranoxen (Napp) ; Prexan (LaFare) ; Proxen (Syntex) ; Proxine (Del Saz & Filippini) ; Veradol (Schering AG) ; Xenar (Alfa) .

Molecular formula: C₁₄H₁₄O₃;

Molecular weight: 230.26.

Percent Composition: C 73.03%, H 6.13%, O 20.84%.

Literature references: Nonsteroidal anti-inflammatory. Prepn: J. H. Fried, I. T. Harrison, **S. Afr. pat. 67 07,597**; *idem*, **U.S. pat. 3,904,682**; *idem*, **U.S. pat. 4,009,197** (1968, 1975, 1977 all to Syntex); I. T. Harrison *et al.*, *J. Med. Chem.* **13**, 203 (1970). Pharmacology: Roszkowski *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **179**, 114 (1971). Activity may be due to the ability to inhibit prostaglandin biosynthesis. Mode of action studies: Tomlinson *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **46**, 552 (1972). Metabolism: Runkel *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **61**, 703 (1972). HPLC determ in plasma and serum: P. J. Streete, *J. Chromatog.* **495**, 179 (1989). Stereoselective synthesis: K. T. Wan, M. E. Davis, *Nature* **370**, 449 (1994). Clinical studies: Katona *et al.*, *Clin. Trials J.* **8**, 3 (1972); Runkel, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 1457 (1972). Review: *Arzneimittel-Forsch.* **25**, 278-332 (1975). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: R. N. Brogden *et al.*, *Drugs* **18**, 241-277 (1979). Comprehensive description: F. J. Al-Shammary *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* **21**, 345-373 (1992).



Properties: Crystals from acetone-hexane, mp 152-154°. [α]_D +66° (in chloroform) . Sol in 25 parts ethanol (96%), 20 parts methanol, 15 parts chloroform, 40 parts ether. Practically insol in water. LD₅₀ in mice (mg/kg): 435 i.v. ; 1234 orally ; in rats (mg/kg): 575 i.p. ; 534 orally (Rosz-

kowski) .

Melting Point: mp 152-154°

Rotation: +66°

Derivative: Piperazine salt,

Molecular Formula: $(C_{14}H_{14}O_3)_2 \cdot C_4H_{10}N_2$,

CAS Registry: [70981-66-7]

Additional name(s): *piproxen*,

Trade name(s): *Numidan (Coop. Farm.)* .

Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: $C_{14}H_{13}NaO_3$,

CAS Registry: [26159-34-2]

Drug code(s): *RS-3650*,

Trade name(s): *Aleve (Procter & Gamble)* , *Anaprox (Syntex)* , *Antalgin (Syntex)* , *Apranax (Syntex)* , *Axer Alfa (Alfa)* , *Flanax (Syntex)* , *Gynestrel (Recordati)* , *Miranax (Syntex)* , *Naprelan (Wyeth-Ayerst)* , *Primeral (Master)* , *Synflex (Recordati)* .

Properties: Crystals from acetone, mp 244-246° . $[\alpha]_D -11^\circ$ (in methanol) .

Melting Point: mp 244-246°

Rotation: -11°

THERAP CAT: Anti-inflammatory; analgesic; antipyretic.

THERAP CAT (VET): Anti-inflammatory.

Monograph number: 4925.

Title: Ibuprofen. ?

CAS Registry number: [15687-27-1]

CAS name(s): α -Methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid; *p*-isobutylhydratropic acid;

Additional name(s): ($\pm$)-2-(4-isobutylphenyl)propionic acid;

Drug code(s): RD-13621;

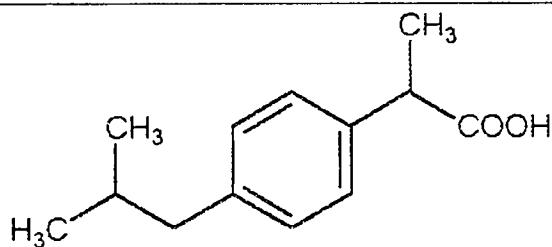
Trade name(s): Adran (Takata) ; Advil (Whitehall) ; Anco (Boots) ; Amibufen (Harris) ; Anflagen (Ohta) ; Apsifen (APS) ; Artril 300 (Farmasa) ; Bluton (Morishita) ; Brufen (Boots) ; Brufort (Lampugnani) ; Buburone (Towa Yakuhin) ; Butylenin ; Dansida (Upjohn) ; Dentigoa ; Dolgin (Dolorgiet) ; Dolgirid (Dolorgiet) ; Dolgit (Dolorgiet) ; Dolocyl (Sandoz) ; Dolo-Dolgit (Dolorgiet) ; Ebufac (DDSA) ; Emodin (Upjohn) ; Epobron (Ono) ; Femadon (Dolorgiet) ; Fenbid (Goldshield) ; Gynofug (Wolff) ; Haltran (Upjohn) ; Ibu-Attritin ; Ibumetin (Benzon) ; Ibuprocin (Nisshin) ; Ibutad (TAD) ; Ibutid (Dumex) ; Ibutop (Chefaro) ; Inabrin (Upjohn) ; Inoven (Janssen) ; Larnidon (Kowa) ; Lebrufen (Lederle) ; Liptan (Kowa) ; Lobufen (Lederle) ; Medipren (McNeil) ; Motricit (Virbac) ; Motrin (Upjohn) ; Mynosedin (Toho Kogyo) ; Napacetin (Toyama) ; Nobfen (Toho/Funai) ; Nobgen (Kanebo) ; Novogent N (Temmler) ; Nuprin (Upjohn) ; Nurofen (Boots) ; Opturem (Kade) ; Pediaprofen (J & J) ; Proflex (Zyma) ; Prontalgin (SPA) ; Recidol (Lampugnani) ; Roidenin (Showa Shinyaku) ; Seclodin (Much) ; Suspren (Nicholas) ; Tabalon (HMR) ; Trendar (Whitehall) ; Urem (Kade) .

Molecular formula: C₁₃H₁₈O₂;

Molecular weight: 206.28.

Percent Composition: C 75.69%, H 8.80%, O 15.51%.

Literature references: Prepn: Nicholson, Adams, *Brit. pat.* **971,700**; *eidem*, *U.S. pats.* **3,228,831** and **3,385,886** (1964, 1966, 1968 all to Boots Pure Drug); T. Shiori, N. Kawai, *J. Org. Chem.* **43**, 2936 (1978); J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *Tetrahedron Letters* **21**, 965 (1980). Pharmacology: Adams *et al.*, *Arch. Pharmacodyn. Ther.* **178**, 115 (1969). Metabolism and toxicity: Adams *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **15**, 310 (1969). Toxicity: G. Orzalesi *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* **27**, 1006 (1977). Series of articles on pharmacology, pharmacokinetics, adverse effects, and clinical efficacy: *Am. J. Med.* **77**(1A), 1-125 (1984). Review: L. Cavallini, G. Lucchetti, *Gazz. Med. Ital.* **134**, 7 (1975).



Properties: Colorless, crystalline stable solid, mp 75-77°. Relatively insol in water. Readily sol in most organic solvents. LD₅₀ in male mice, rats (mg/kg): 495 , 626 i.p. ; 1255 , 1050 orally (Orzalesi) .

Melting Point: mp 75-77°

Derivative: Lysine salt,

Molecular Formula: C₁₃H₁₈O₂.C₆H₁₄N₂O₂,

Trade name(s): *Solprofen (Phoenix)* .

Derivative: S-Form L-lysine salt monohydrate,

Molecular Formula: C₁₃H₁₈O₂.C₆H₁₄N₂O₂.H₂O,

CAS Registry: [141505-32-0]

Additional name(s): *dexibuprofen lysine*,

Drug code(s): *MK-223*.

Derivative: Methylglucamine salt,

Molecular Formula: C₁₃H₁₈O₂.C₇H₁₇NO₅,

CAS Registry: [135861-34-6]

Trade name(s): *Artrene (Irbi)* .

THERAP CAT: Anti-inflammatory.

THERAP CAT (VET): Anti-inflammatory.

Monograph number: 3132.

Title: Diclofenac Sodium. 

CAS Registry number: [15307-79-6]

CAS name(s): 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid monosodium salt; [*o*-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid sodium salt;

Additional name(s): sodium [*o*-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate;

Drug code(s): GP-45840;

Trade name(s): Allvoran (TAD) ; Assaren (Permamed) ; Benfofen (Plantorgan) ; Cataflam (Geigy) ; Delphimix (Cyanamid) ; Dichronic (Sana) ; Diclobenin (Chassot) ; Diclo-Phlogont (Azupharma) ; Diclo-Puren (Klinge-Nattermann) ; Diclord (Wakamoto) ; Dicloreum (Alfa) ; Dolobasan (Sagitta) ; Duravolten (Durachemie) ; Ecofenac (Ecosol) ; Effekton (Brenner-Efeka) ; Kriplex (Alfa) ; Neriodin (Nagase) ; Novapirina (Zyma) ; Primofenac (Streuli) ; Propphenatin (Hishiyama) ; Rhumalgan (Lagap) ; Tsudohmin (Toho) ; Valetan (Tobishi) ; Voldal (Zyma) ; Voltaren (Ciba-Geigy) ; Voltarol (Ciba-Geigy) ; Xenid (Biogalerique) .

Molecular formula: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂;

Molecular weight: 318.13.

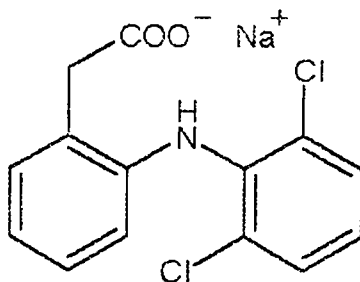
Percent Composition: C 52.86%, H 3.17%, Cl 22.29%, N 4.40%, Na 7.23%, O 10.06%.

Literature references: Prepn: **Neth. pat. Appl. 6,604,752**; A. Sallmann, R. Pfister, **U.S. pat. 3, 558,690** (1966, 1971 both to Geigy). Pharmacology: Renaud, Lecompte, *Thromb. Diath. Haemorrh.* **24**, 577 (1970), *C.A.* **74**, 86215m (1971); Krupp *et al.*, *Experientia* **29**, 450 (1973).

HPLC determ in plasma and urine: J. Godbillon *et al.*, *J. Chromatog.* **338**, 151 (1985).

Symposium on pharmacology and clinical experience: *Semin. Arthritis Rheum.* **15**, Suppl. 1, 57-110 (1985); on pharmacology, efficacy and safety: *Am. J. Med.* **80**, Suppl. 4B, 1-87 (1986).

Comprehensive description: C. M. Adeyeye, P-K. Li, *Anal. Profiles Drug Subs.* **19**, 123-144 (1990).



Properties: Crystals from water, mp 283-285° . uv max (methanol) 283 nm (ϵ 1.05 x 10⁵); (phosphate buffer, pH 7.2) 276 nm (ϵ 1.01 x 10⁵) . Soly at 25°C (mg/ml): deionized water (pH 5.2) >9; methanol >24; acetone 6; acetonitrile <1; cyclohexane <1; HCl (pH 1.1) <1; phosphate buffer

(pH 7.2) 6. pKa 4. Partition coefficient (*n*-octanol/aq. buffer): 13.4. LD₅₀ in mice, rats: 390, 150 orally (Krupp).

Melting Point: mp 283-285°

UV Maxima: 283, 276

Derivative: Free acid,

Molecular Formula: C₁₄H₁₁ClNO₂

Properties: crystals from ether-petroleum ether, mp 156-158°.

Melting Point: mp 156-158°

THERAP CAT: Anti-inflammatory.

Monograph number: 5316.

Title: Ketoprofen

CAS Registry number: [22071-15-4]

CAS name(s): 3-Benzoyl- α -methylbenzeneacetic acid; *m*-benzoylhydratropic acid;

Additional name(s): 2-(3-benzoylphenyl)propionic acid;

Drug code(s): RP-19583;

Trade name(s): Alreumat (Bayer) ; Alrheumun (Bayer) ; Capisten (Kissei) ; Epatec (Nissan) ; Fasturn (Menarini) ; Iso-K (San Carlo) ; Ketofen (Fort Dodge) ; Ketopron (Alcon) ; Menamin (RPR) ; Meprofen (Agips) ; Orudis (RPR) ; Oruvail (RPR) ; Profenid (RPR) ; Toprec (RPR) ; Toprek (RPR) .

Molecular formula: C₁₆H₁₄O₃;

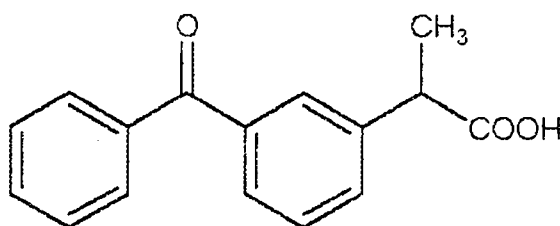
Molecular weight: 254.29.

Percent Composition: C 75.57%, H 5.55%, O 18.88%.

Literature references: Prepn: D. Farge *et al.*, **S. Afr. pat. 68 00,524**; *eidem.* **U.S. pat. 3,641,127** (1968, 1972 both to Rhône-Poulenc); G. A. Pinna *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* **35**, 684 (1980).

Resolution of isomers: S. Rendic *et al.*, *Chimia* **29**, 170 (1975). Enantioselective synthesis and absolute configuration of (+)-form: G. Comisso *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **110**, 123 (1980).

Pharmacology of enantiomers: P. J. Hayball *et al.*, *Chirality* **4**, 484 (1992). HPLC determin in plasma: R. Lovlin *et al.*, *J. Chromatog B* **679**, 196 (1996). Toxicity data: K. Ueno *et al.*, *J. Med. Chem.* **19**, 941 (1976). Comprehensive description: G. G. Liversidge, *Anal. Profiles Drug Subs.* **10**, 443-471 (1981). Review of pharmacokinetics: F. Jamali, D. R. Brocks, *Clin. Pharmacokinet.* **19**, 197-217 (1990); of clinical experience: E. M. Veys, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **90**, 3-44 (1991).



Properties: Crystals from 6:20 benzene-petr ether, mp 94° . uv max (methanol): 255 nm (log ϵ 4.33) . Sol in ether, alc, acetone, chloroform, DMF, ethyl acetate. Slightly sol in water. LD₅₀ orally in rats: 101 mg/kg (Ueno) .

Melting Point: mp 94°

UV Maxima: 255

Derivative: Lysine salt,

Molecular Formula: $C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$,

CAS Registry: [57469-78-0]

Trade name(s): *Artrosilene (Dompé)* .

Derivative: (S)-(+)-Form tromethamine salt,

Molecular Formula: $C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$,

CAS Registry: [156604-79-4]

Additional name(s): *dexketoprofen trometamol*,

Trade name(s): *Enantyum (Menarini)* .

Literature references: Prepn: G. Carganico *et al.*, **PCT Int. pat. Appl. 94 11,332** (1994 to Menarini). Clinical trial: C. Gay *et al.*, *Clin. Drug Invest.* **11**, 320 (1996).

Properties: White crystalline solid from ethanol-ethyl acetate, mp 104.8-105.1° . $[\alpha]_D^{20} -5.2^\circ$ (c = 1.47 in methanol) .

Melting Point: mp 104.8-105.1°

Rotation: -5.2°

THERAP CAT: Anti-inflammatory; analgesic.

THERAP CAT (VET): Anti-inflammatory; analgesic.

700

Monograph number: 9655.

Title: Tolmetin.

CAS Registry number: [26171-23-3]

CAS name(s): 1-Methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1*H*-pyrrole-2-acetic acid; 1-methyl-5-*p*-toluoylpyrrole-2-acetic acid;

Additional name(s): 5-(*p*-toluoyl)-1-methylpyrrole-2-acetic acid;

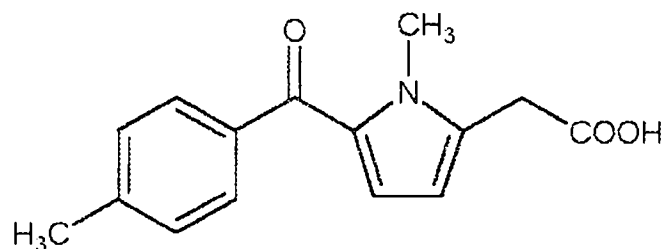
Drug code(s): McN-2559.

Molecular formula: C₁₅H₁₅NO₃;

Molecular weight: 257.29.

Percent Composition: C 70.02%, H 5.88%, N 5.44%, O 18.66%.

Literature references: Prepn: Carson, Fr. pat. **1,574,570** (1969 to McNeil Labs.), *C.A.* **72**, 100498y (1969). Pharmacology: Carson *et al.*, *J. Med. Chem.* **14**, 646 (1971); S. Wong *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **185**, 127 (1973). Review: S. Wong in *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances* vol. **1**, M. E. Goldberg, Ed. (Am. Pharm. Assoc., Washington, DC, 1977) pp 233-255. Review of pharmacology and therapeutic efficacy: R. N. Brogden *et al.*, *Drugs* **15**, 429-450 (1978).



Properties: Crystals from acetonitrile, mp 155-157° (dec) .

Melting Point: mp 155-157° (dec)

Derivative: Sodium salt dihydrate,

Molecular Formula: C₁₅H₁₄NNaO₃·2H₂O ,

CAS Registry: [64490-92-2]

Drug code(s): McN-2559-21-98,

Trade name(s): *Reutol (Errekappa)* , *Tolectin (McNeil)* , *Tolmene (Sigma-Tau)* .

THERAP CAT: Anti-inflammatory.

Monograph number: 9155.

Title: Sulindac.

CAS Registry number: [38194-50-2]

CAS name(s): (Z)-5-Fluoro-2-methyl-1-[[4-(methylsulfinyl)phenyl]methylene]-1*H*-indene-3-acetic acid; *cis*-5-fluoro-2-methyl-1-[*p*-(methylsulfinyl)benzylidene]indene-3-acetic acid;

Drug code(s): MK-231;

Trade name(s): Aflodac (Janus) ; Algocetil (Francia) ; Arthrocline (Merck & Co.) ; Artribid (Merck & Co.) ; Citireuma (CT) ; Clinoril (Merck & Co.) ; Clisundac (Lagap) ; Imbaral (MSD) ; Reumofil (Ausonia) ; Reumyl (Lenza) ; Sudac (Errekappa) ; Sulinol (ICT) ; Sulreuma (Von Boch)

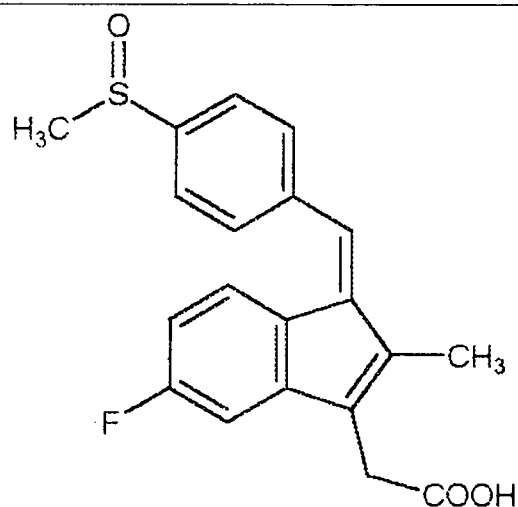
Molecular formula: C₂₀H₁₇FO₃S;

Molecular weight: 356.42.

Percent Composition: C 67.40%, H 4.81%, F 5.33%, O 13.47%, S 9.00%.

Literature references: Non-steroidal anti-inflammatory. Prepn: T.-Y. Shen *et al.*, **Ger. pat. 2,039,426**, *eidem*, **U.S. pat. 3,654,349**; D. F. Hinkley, J. B. Conn, **U.S. pat. 3,647,858** (1971, 1972, 1972, all to Merck & Co.). Stereospecific synthesis: R. F. Shuman *et al.*, *J. Org. Chem.* **42**, 1914 (1977). ¹³C-NMR study: A. W. Douglas, *Can. J. Chem.* **56**, 2129 (1978). Pharmacological properties and metabolism: Van Arman *et al.*, and H. B. Hucker *et al.*, *Fed. Proc.* **31**, 577 (1972); H. B. Hucker *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* **1**, 721 (1973). Renal metabolism: M. J. Miller *et al.*, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* **11**, 487 (1983); D. C. Brater *et al.*, *Kidney Int.* **27**, 66 (1985). HPLC deterrmn in biological fluids: D. G. Musson *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **73**, 1270 (1984). Review of pharmacology and efficacy in rheumatic disease: R. N. Brogden *et al.*, *Drugs* **16**, 97-114 (1978). Books: *Clinoril in the Treatment of Rheumatic Disorders*, E. C. Huskisson, P. Franchimont, Eds. (Raven Press, New York, 1976) 198 pp; *Current Concepts on Anti-inflammatory Drugs*, K. Miehke, Ed. (Biomedical Information Corp., New York, 1980) 240 pp.

102



Properties: Yellow odorless crystals from ethyl acetate, mp 182-185° (dec) . uv max (methanolic 0.1N HCl): 327 , 285 , 256 , 226 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 375, 420, 410, 540) . pKa (25°) 4.7. Sparingly sol in methanol, U.S.P. alcohol; slightly sol in ethyl acetate. Practically insol in water at pH <4.5. Soly increases with rising pH to ~3.0 mg/ml at pH 7. Stable in aq acid and base. Solid stable for at least three days in air at 100°.

Melting Point: mp 182-185° (dec)

UV Maxima: 327; 285; 256; 226

THERAP CAT: Anti-inflammatory.

54

75

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS - PLM®

Primera edición: 1972
Vigésima séptima edición: 1999

Editado por:

EDITORIAL PLM, S. A.

Calle 98 Núm. 19A-21
Santafé de Bogotá, Colombia
Apartado Aéreo 52998
Teléfonos: (57-1) 257-4400 / 616-7620
Fax: (57-1) 256-2142

ISBN: 958-9471-33-1

Derechos asegurados por Editorial PLM, S. A., conforme a la ley. Registro de propiedad intelectual, fecha 22 de diciembre de 1971. Resolución 001680 del Ministerio de Gobierno de la República de Colombia.

Impreso en Colombia
Printed in Colombia

Impreso por: Cargraphics, Cali

©Derechos reservados.

Queda expresamente prohibida la transcripción, reproducción o transmisión total o parcial de esta obra por ningún método electrónico, mecánico o de fotocopiado sin permiso previo y por escrito de Editorial PLM, S. A.

©All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or stored in a retrieval system electronic, mechanical, photocopying or otherwise, without prior permission in writing from Editorial PLM, S. A.

Se imprimió en el mes de Noviembre de 1998.



Thomson Healthcare
Information Group

Oficinas en:

México

EDICIONES PLM, S. A. DE C.V.

San Bernardino Núm. 17
Col. Del Valle, 03100 México, D. F.
Teléfono: 687-1766
Fax: 536-5027 y 682-6561

Perú

EDITORIAL PLM (PERU), S. A.

Calle Cap. Percy Phillips Cuba Núm. 308-312
(Antes Calle O) Miraflores, Lima, Perú
Teléfonos: (511) 438-4323 / 438-5478

Ecuador

EDITORIAL PLM (ECUADOR), S. A.

Inglaterra 974 y Av. Mariana de Jesús
Quito, Ecuador
Teléfono: (5932) 52-9936
Fax: (5932) 50-9097

PANAMERICANA DE LIBROS DE MEDICINA, S. A.

Panamá

Aquilino de la Guardia Núm. 8
Panamá 1, Panamá

Costa Rica

Residencial Llorente, Apdo. 14
Llorente de Tibás
San José, Costa Rica
Teléfono: (506) 235-6550, Fax: (506) 236-8763

Guatemala

13a. Calle 2-60 Zona 10
Edificio Topacio Azul
3º nivel Ofic. Núm. 6
Guatemala, Guatemala
Teléfonos: (502) 332-8842 / 363-0688
Fax: (502) 332-8843

República Dominicana

Av. Helios, Residencial Helios 1
Apartamento 212, Bella Vista
Santo Domingo, República Dominicana
Apartado de correo: 25024
Teléfono y Fax: (1809) 534-5954

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS



Vigésima séptima edición - 1999

por el Dr. Emilio Rosenstein Ster

Facultad de Medicina de París. Posgraduado del Instituto Mediterráneo de Enfermedades Tropicales, Francia.
Posgraduado de Ginecología de la Universidad de París, Francia.

Comité Científico

Dr. Paulo E. Archila F.

Medicina Interna. Universidad Nacional Gastroenterología, Universidad de Göttingen-Alemania, Gastroenterólogo
Fundación A. Shaio, Fundación Santafé de Bogotá. Presidente Sociedad Colombiana de Gastroenterología

Dr. Pedro E. Pabón P.

Colo-Proctólogo. Universidad Nacional de la Plata-Argentina. Jefe Servicio de Proctología. Hospital Militar Central-Bogotá
Profesor de Medicina, Facultad Militar de Medicina

Dr. Pedro J. Sarmiento Acosta

Cardiólogo. Instituto Nacional de Cardiología-México. Hemodinamista, Facultad de Medicina-Lyon, Francia
Profesor Agregado-Facultad de Medicina. Universidad del Rosario

Asesor Médico

Dr. Jairo E. Cañizares De León

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Medicina Interna. Universidad del Rosario, Hospital Militar Central
Profesor Asistente, Departamento Medicina Interna

Asesor Científico

Dra. Luz Helena Pérez Rivas

Facultad de Medicina. Universidad del Rosario, Ginecología-Obstetricia, Universidad Nacional Autónoma de México
Miembro de la Organización Mundial de la Salud en el Comité Especial de Fertilidad Humana

Publicado por Editorial PLM, S. A.

Director Comercial

Arturo Londoño Trujillo

Gerente General

Luis D. Almanza

Gerente Administrativa y Financiera

Idalmys Mejía Brito

Gerentes de Unidades de Negocios

Danilo Sánchez Gómez

Ernesto Rey Forero

Coordinación Admva. y Comercial

Martha Lucía Caila S.

Producción Colombia

Ginna Tovar O.

Clara E. Rodríguez de Caro

Editor Internacional

Ana Lilia González Chávez

Formación

Maribel Barbosa, Magdalena Herrera, Edith López

Captura

Adriana Valdéz, Lizbeth Rosas, Erick Liñan

Corrección

Camilo Heras, Amalia Vistrain

Diseño

Fernando Urbina, Victoria Escobar

Producción del SÍDEF

(Medical Economics, EEUU)

Kimberly H. Vivas (Production Manager), Kevin J. Leckner, Shawn W. Cahill, Frank J. McElory

Presidente: Roy M. Bateman, Vicepresidente: Luis Dupán Almanza M.

Director de Operaciones: Ignacio Sanz M., Director Financiero: Armando Cruz



NEU

nolamina equivalente a 175 mcg de fósforo; fosfatidilserina equivalente a 175 mcg de fósforo; fosfatidilcolina equivalente a 10 mcg de fósforo; fosfatidiletanolamina equivalente a 85 mcg de fósforo; fosfatidilserina equivalente a 50 mcg de fósforo; esfingomielina equivalente a 85 mcg de fósforo; ácido fosfatídico equivalente a 20 mcg de fósforo; difosfoinositido equivalente a 35 mcg de fósforo.

INDICACIONES: Coadyuvante en el manejo de afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad. Sugerido en astenia, convalecencia, agotamiento físico-nervioso, disturbios seniles y preseniles, vasculopatías cerebrales, dismetabolismo neuronal.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a sus componentes.

POSOLOGIA: Una a dos cápsulas, una a dos veces al día con las principales comidas.

PRESENTACION: Caja por 20 cápsulas (Reg. INV. M-005618).

LABORATORIOS INCOBRA, S. A.

Apartado Aéreo: 2738

Barranquilla, Colombia

NEURO-15 FOSFORO

Injectable

Fosfolípidos neurohomólogos
+ hidroxocobalamina

Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad

COMPOSICION: Cada AMPOLLA contiene: 20 mg de homogeneizado de fosfolípidos, distribuidos en los siguientes componentes: fosfatidilcolina equivalente a 140 mcg de fósforo, fosfatidiletanolamina equivalente a 70 mcg de fósforo, fosfatidilserina equivalente a 70 mcg de fósforo, fosfatidilcolina equivalente a 4 mcg de fósforo, fosfatidiletanolamina equivalente a 35 mcg de fósforo, fosfatidilserina equivalente a 20 mcg de fósforo, esfingomielina equivalente a 35 mcg de fósforo. Ácido fosfatídico equivalente a 8 mcg de fósforo, difosfoinositido equivalente a 15 mcg de fósforo; hidroxocobalamina 1.000 mcg.

INDICACIONES: Coadyuvante en el manejo de afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad. Sugerido en astenia, convalecencia, agotamiento físico y nervioso. Disturbios seniles y preseniles, vasculopatías cerebrales, dismetabolismo neuronal.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a sus componentes.

POSOLOGIA: 1 a 2 ampollas por vía intramuscular cada 24 horas.

PRESENTACION: Caja por 5 ampollas de 2 ml (Reg. INV. M-006194).

LABORATORIOS INCOBRA, S. A.

Apartado Aéreo: 2738

Barranquilla, Colombia

NEUROBASAL

Jarabe, tabletas

Optimiza el metabolismo cerebral y asegura la mejor utilización de glucosa y oxígeno a nivel neuronal (Piracetam)

COMPOSICION: NEUROBASAL TABLETAS: Cada TABLETA contiene: 800 mg de piracetam.

NEUROBASAL JARABE: Cada cucharadita de 5 ml contiene: 400 mg de piracetam.

INDICACIONES: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales. Tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad al piracetam. Primer trimestre del embarazo. Úsese con precaución en insuficiencia renal y/o hepática.

POSOLOGIA:

NEUROBASAL Tabletas:

Dosis inicial: 1-2 tabletas 3 veces al día durante 6 semanas.

Dosis de mantenimiento: 1 tableta 3 veces al día.

Niños: 30 a 50 mg por kg de peso al día distribuidos en 3 tomas.

NEUROBASAL Jarabe:

Adultos: 2 cucharaditas (10 ml) 3 veces al día.

Niños de 3 a 12 años: 1 cucharadita (5 ml) por cada 20 kg de peso corporal, 3 veces al día. Es conveniente administrar el NEUROBASAL en tratamientos prolongados de por lo menos 3 meses con dosis inicial de ataque o impregnación durante 4 semanas, continuando con la dosis de sostenimiento.

PRESENTACIONES: NEUROBASAL Tabletas: Caja por 30 tabletas (Reg. No. M-006592 R-1 M.S.).

NEUROBASAL Jarabe: Frasco por 120 ml (Reg. No. M-006647 R-1 M.S.).

LABORATORIOS INCOBRA, S. A.

Apartado Aéreo: 2738

Barranquilla, Colombia

NEUROBIFAN

Jarabe

Mejora el metabolismo cerebral y asegura óptima utilización de glucosa y oxígeno a nivel neuronal (Piracetam)

COMPOSICION: Cada cucharadita de 5 ml contiene: 400 mg de piracetam, en excipiente de agradable sabor apropiado para terapéutica pediátrica.

INDICACIONES: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales y en el tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad al piracetam. Úsese con precaución en insuficiencia renal y/o hepática. Primer trimestre del embarazo.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO: Uso pediátrico.

Niños: 20 mg por kg de peso corporal, 3 veces al día. En la práctica puede administrarse a niños de 1 a 4 años, ½ cucharadita (2,5 ml) 3 veces al día.

De 4 a 10 años, 1 cucharadita (5 ml) 3 veces al día.

Mayores de 10 años y adolescentes, 2 cucharaditas (10 ml) 3 veces al día.

Es conveniente administrar el NEUROBIFAN en tratamientos prolongados de por lo menos 3 meses.

PRESENTACION:

Frasco por 120 ml (Reg. No. M-006714 M.S.).

Bioquímica Infantil, Ltda.

BIFAN

Apartado Aéreo: 2738

Fax: 341-0413

Barranquilla, Colombia

NEUROBION

MERC

Ampollas, grageas

Antineurítico

COMPOSICION: 1 AMPOLLA contiene: Vit. B₁, 100 mg; vitamina B₆, 100 mg; vitamina B₁₂, 1.000 mcg (cianocobalamina). 1 GRAGEA contiene: Vitamina B₁, 100 mg; vitamina B₆, 150 mg.

INDICACIONES: Antineurítico y antineurálgico.

CONTRAINDICACIONES: Ninguna conocida.

POSOLOGIA:

Ampollas: 1 ampolla diaria intramuscular profunda durante 10 días.

Grageas: 1 ó 2 grageas 3 veces al día.

PRESENTACIONES:

Caja por 3 ampollas de 2 ml, caja por una ampolla de 2 ml más jeringa (Reg. No. M-005839 M.S.) y caja por 30 grageas (Reg. No. M-0022347 R-1 M.S.).

MERCK COLOMBIA, S. A.

NEUROCETRIN. Piracetam. Jarabe. GUSDAMAR

NEURONIKA. D-1-Kavaina. Cápsulas. PARKE DAVIS

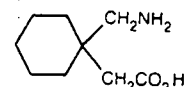
NEURONTIN

Cápsulas

(Gabapentin)

DESCRIPCION: Gabapentin se suministra en cápsulas que contienen 300 mg y 400 mg de sustancia farmacológica activa para administración oral. Cada CAPSULA contiene también: Lactosa, almidón de maíz y talco.

Gabapentin se describe como ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético con fórmula empírica de C₉H₁₇NO₃ y peso molecular de 171,24. La estructura molecular de gabapentin es:



Gabapentin es un sólido cristalino blanco a blanquecino. Es soluble libremente en agua y en soluciones acuosas tanto básicas como ácidas.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de acción: Gabapentin está relacionado estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma aminobutírico, pero su mecanismo de acción es diferente del de otros diversos fármacos que interactúan con las sinapsis GABA incluidos valproato, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la GABA transaminasa, inhibidores de la captación de GABA, agonistas GABA y prodrugs GABA. Los estudios *in vitro* con gabapentin radiotitulado han caracterizado un nuevo sitio de unión de péptidos en los tejidos cerebrales de ratas, incluidos la neocórtex y el hipocampo, que pueden relacionarse con la actividad anticonvulsiva de gabapentin y sus derivados estructurales. Sin embargo, la identificación y función del sitio de enlace del gabapentin aún no ha sido aclarado. Gabapentin en concentraciones clínicas relevantes no hace enlace con otros receptores de neurotransmisores o de fármacos comunes del cerebro incluidos los receptores de GABA_A, GABA_B, benzodiazepina, glutamato, glicina o N-metil-D-aspartato.

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO: Gabapentin no interactúa con los canales de sodio *in vitro* y por lo tanto difiere de la fenitoína y la carbamazepina. Gabapentin reduce parcialmente las respuestas al agonista del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunas pruebas *in vitro*, pero únicamente en concentraciones mayores de 100 mg que no se alcanzan



706

97

2

La neuro. Gabapentin reduce ligeramente la liberación de los neurotransmisores monoamina *in vitro*. La administración de gabapentin en ratas aumenta el recambio GABA en varias regiones del cerebro de un modo similar al valproato sódico, aunque en regiones diferentes del cerebro. La relevancia de estas diversas acciones de gabapentin para los efectos anticonvulsivos aún no se ha establecido. En animales, gabapentin entra fácilmente al cerebro y evita las crisis epilépticas provenientes de electroshock máximo de convulsivos químicos incluidos los inhibidores de la síntesis de GABA y en modelos genéticos de crisis epilépticas.

La biodisponibilidad de gabapentin no es proporcional a la dosis. Esto es, a medida que la dosis aumenta, la biodisponibilidad disminuye.

Al administrarse por vía oral, las concentraciones pico de gabapentin en plasma se observan dentro de las 2 a 3 horas siguientes. La biodisponibilidad absoluta de gabapentin en cápsulas es del 60% aproximadamente. Los alimentos incluyendo una dieta rica en grasas (Ref. RR744-00131) no tienen efecto sobre la farmacocinética del gabapentin. La eliminación de gabapentin del plasma se describe mejor a través de la farmacocinética lineal. La vida media de eliminación del gabapentin es independiente de la dosis, y tiene un promedio de 5 a 7 horas. La farmacocinética de gabapentin no se ve afectada por su administración repetida y las concentraciones plasmáticas en estado estable son predecibles a partir de información de una sola dosis. Aunque las concentraciones de gabapentin en plasma generalmente estuvieron entre 2 mmol y 20 mmol en los estudios clínicos, tales concentraciones no predictivas de la seguridad o la eficacia. Las concentraciones de gabapentin en plasma son proporcionales a las dosis, en dosis de 300 o 400 mg administradas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio en estado estable (%RSD) de gabapentin, consecutivos a su administración cada 8 horas (Q8H).

Parámetro farmacocinético	300 mg (n = 7)	400 mg (n = 11)
C_{max} (mg/ml)	4.02 (24)	5.50 (21)
$t_{1/2}$ (h)	2.7 (18)	2.1 (47)
$t_{1/2}$ (h)	5.2 (12)	6.1 (ND)
AUC (0-∞) (mg·h/ml)	24.8 (24)	33.3 (20)
Cl _R (%)	NA	63.6 (14)

ND = No establecido
NA = No disponible

Gabapentin no se liga a las proteínas del plasma y tiene un volumen de distribución igual a 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentin en LCR (líquido cefalorraquídeo), son aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas mínimas del estado estable. Gabapentin se elimina únicamente por excreción renal. No hay pruebas de metabolismo en el hombre. Gabapentin no induce enzimas oxidasas hepáticas de función mixta responsables del metabolismo de los fármacos.

En pacientes ancianos, y en pacientes con función renal alterada, la depuración plasmática de gabapentin se reduce. La constante tasa de eliminación de gabapentin, la depuración plasmática y la depuración renal son directamente proporcionales a la depuración de creatinina. Gabapentin se elimina del plasma mediante hemodilísis. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida o que están sujetos a hemodilísis. (Ver Dosificación y administración, cuadro 3).

INDICACIONES Y USO: Gabapentin está indicado como terapia coadyuvante de los fármacos antiepilépticos estándar, en pacientes que no han logrado un control adecuado de las crisis convulsivas con estos agentes usados solos o en combinación.

La eficacia del gabapentin ha sido establecida en pacientes con crisis convulsivas parciales que son refractarios a los anticonvulsivos estándar o que no pueden tolerar las dosis terapéuticas de esos fármacos.

En estudios clínicos controlados con placebo, cuando se agregó gabapentin a la terapia antiepiléptica habitual, éste fue efectivo para controlar crisis parciales tanto simples como complejas y fue especialmente efectivo para controlar crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas secundarias.

CONTRAINDICACIONES: Gabapentin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a los componentes del producto.

ADVERTENCIAS: (Ver Precauciones).

PRECAUCIONES:

Generales: Aunque no existen pruebas de crisis epilépticas de rebote con gabapentin, la suspensión abrupta de los anticonvulsivos en pacientes epilépticos puede precipitar un status epilepticus. Cuando a juicio del clínico hay necesidad de reducir la dosis, de discontinuarla o de sustituir un medicamento anticonvulsivo alterno, esto se debe hacer gradualmente a lo largo de mínimo una semana.

El gabapentin generalmente no se considera efectivo para el tratamiento de crisis de ausencia.

Información para pacientes: Para garantizar un empleo seguro y efectivo de gabapentin, se debe proporcionar la siguiente información e instrucciones a los pacientes:

1. Informe a su médico sobre cualquier medicamento de prescripción o de venta libre, alcohol o fármacos que usted esté tomando actualmente o que planea tomar durante su tratamiento con gabapentin.
2. Debe informar a su médico si está embarazada, o si planea estar embarazada, o si queda embarazada mientras está tomando gabapentin.
3. Gabapentin se excreta en la leche materna y el efecto sobre el infante lactante se desconoce. Debe informar a su médico si usted está amamantando a un niño. (ver Uso en madres lactantes).
4. Hasta que usted no experimente de qué modo lo afecta este medicamento, no conduzca automóvil ni opere maquinaria potencialmente peligrosa.
5. No debe dejar pasar más de 12 horas entre las dosis de gabapentin.

Pruebas de laboratorio: Al agregar gabapentin a otros fármacos anticonvulsivos, se reportaron lecturas falsas positivas en la prueba de tiras diagnósticas Ames N-Multistix SG. Para determinar proteínas en la orina se recomienda el procedimiento de precipitación más específico de ácido sulfosalicílico.

Interacciones medicamentosas: No se han observado interacciones entre gabapentin y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina. La farmacocinética del gabapentin en estado estable es similar para sujetos sanos y para pacientes con epilepsia que reciben estos agentes antiepilépticos.

La coadministración de gabapentin con anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol no influye en la farmacocinética de estado estable de ninguno de los componentes.

La coadministración de gabapentin con antiácidos que contienen aluminio y magnesio, reduce la biodisponibilidad del gabapentin en aproximadamente 20%. Se recomienda tomar el gabapentin dos horas después de la administración del antiácido. La excreción renal de gabapentin no se altera con probenecid.

No se espera que, una ligera reducción en la excreción renal de gabapentin observada cuando se coadministra con cimetidina, tenga importancia clínica.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Se administró gabapentin en la dieta de ratones a dosis de 200, 600 y 2000 mg/kg/día y en la de ratas con dosis de 250, 1000 y 2000 mg/kg/día durante dos

años. Solamente se encontró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de células acinares del páncreas en ratas macho con la dosis más alta.

Con dosis de 2000 mg/kg/día las concentraciones pico del fármaco en plasma en ratas, son 10 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en humanos a quienes se les administre 3600 mg/día. Los tumores pancreáticos de células acinares en las ratas macho tienen bajo grado de malignidad, no afectaron la supervivencia, no hicieron metástasis, no invadieron el tejido circundante, y fueron similares a los observados en testigos concurrentes. La relevancia de estos tumores pancreáticos de células acinares en ratas macho respecto al riesgo carcinogénico en humanos no es clara. Gabapentin no demostró tener potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en ensayos estándar utilizando células bacterianas o mamíferas. Gabapentin no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células mamíferas *in vitro* o *in vivo*, y no indujo formación de micronúcleos en la médula ósea de hamsters.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas con dosis hasta de 2.000 mg/kg (Aproximadamente 5 veces la dosis humana diaria máxima con base en mg/m²).

Uso en el embarazo: Gabapentin no aumentó la incidencia de malformaciones comparado con controles, en los productos de ratones, ratas, o conejos a dosis de hasta 50, 30 y 25 veces respectivamente, la dosis diaria humana de 3.600 mg, cuatro, cinco u ocho veces respectivamente, la dosis diaria humana con base en mg/m². Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial para los pacientes justifica el riesgo potencial para el feto.

Gabapentin indujo retardo en la osificación del cráneo, vértebras, miembros anteriores y miembros posteriores en roedores, indicativo de retardo en el crecimiento fetal. Estos efectos ocurrieron cuando los ratones embarazados recibieron dosis orales de 1000 o 3000 mg/kg/día durante la organogénesis, y en ratas, administrándoles 500, 1.000 o 2.000 mg/kg antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son 7 a 42 veces la dosis diaria humana de 3.600 mg con base en mg/kg, y aproximadamente a 1 a 5 veces la dosis humana con base en mg/m².

No se observaron efectos en ratones embarazados administrándoles 500 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis diaria humana con base en mg/m²).

Se observó una incidencia aumentada de hidroureter y/o hidronefrosis en ratas, administrándoles 2000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general, 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología, y 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. El significado de estos hallazgos se desconoce, pero se los ha asociado con retardo en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg con base en mg/m².

En un estudio de teratología en conejos, se presentó una incidencia aumentada de pérdidas post-implantación, con dosis de 60, 300 y 1500 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Estas dosis son aproximadamente 1/2 a 8 veces la dosis diaria en humanos con base en mg/m².

Uso en lactancia: Gabapentin se excreta en la leche humana puesto que el efecto sobre el infante lactante no se conoce, se debe ser cauteloso cuando se administra gabapentin a una madre lactando. (Ref. RR744-003309) gabapentin sólo debe ser usado en madres lactante si los beneficios claramente contrarrestan los riesgos.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en niños menores de 12 años no ha sido establecida.



NEU

Uso geriátrico: Cincuenta y nueve individuos mayores de 65 años han recibido gabapentin. Los efectos colaterales informados entre estos pacientes no fueron diferentes en clase, de aquellos reportados en individuos más jóvenes. Para pacientes con función renal comprometida, la dosis debe ser ajustada (ver Dosificación y administración).

Reacciones adversas: Gabapentin ha sido evaluado en cuanto a seguridad en más de 2000 sujetos y pacientes, y fue bien tolerado. De estos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Puesto que gabapentin se administró con mayor frecuencia en combinación con otros agentes antiepilépticos, no fue posible establecer cuál de los agentes, si alguno, se asoció con eventos adversos.

Incidencia en estudios clínicos controlados: El cuadro siguiente presenta una lista de los signos y síntomas que emergieron con el tratamiento en por lo menos el 1% de los pacientes con crisis epilépticas parciales que participaron en estudios controlados comparando gabapentin con placebo. En estos estudios se agregó o gabapentin o placebo a la terapia farmacológica antiepiléptica que seguía el paciente en ese momento. Los eventos adversos generalmente se informaron como leves a moderados.

Cuadro 2. Resumen de signos y síntomas que emergieron en > 1% de los pacientes tratados con gabapentin como terapia aditiva en estudios controlados con placebo.

Evento adverso ^a (EA)	Número % de pacientes Gabapentin ^b N = 543	Placebo ^b N = 378
Somnolencia	105 (19.3)	33 (8.7)
Mareo	93 (17.1)	26 (6.9)
Ataxia	68 (12.5)	21 (5.6)
Fatiga	60 (11.0)	19 (5.0)
Nistagmo	45 (8.3)	15 (4.0)
Dolor de cabeza	44 (8.1)	34 (9.0)
Tembor	37 (6.8)	12 (3.2)
Náusea y/o vómito	33 (6.1)	27 (7.1)
Diplopia	32 (5.9)	7 (1.9)
Ambliopía ^c	23 (4.2)	4 (1.1)
Rinitis	22 (4.1)	14 (3.7)
Aumento de peso	16 (2.9)	6 (1.6)
Faringitis	15 (2.8)	6 (1.6)
Disartria	13 (2.4)	2 (0.5)
Nerviosismo	13 (2.4)	7 (1.9)
Dispepsia	12 (2.2)	2 (0.5)
Amnesia	1 (2.2)	0 (0.0)
Mialgia	11 (2.0)	7 (1.9)
Tos	10 (1.8)	5 (1.3)
Dolor abdominal	10 (1.8)	9 (2.4)
Dolor de espalda	10 (1.8)	2 (0.5)
Depresión	10 (1.8)	7 (1.8)
Pensamiento anormal	9 (1.7)	5 (1.3)
Boca o garganta seca	9 (1.7)	2 (0.5)
Edema periférico	9 (1.7)	2 (0.5)
Confusión	9 (1.7)	7 (1.9)
Estreñimiento	8 (1.5)	3 (0.8)
Impotencia	8 (1.5)	4 (1.1)
Anormalidades dentales	8 (1.5)	1 (0.3)
Erupción	8 (1.5)	6 (1.6)
Diarrea	7 (1.3)	8 (2.1)
Infección viral	7 (1.3)	8 (2.1)
Fiebre	7 (1.3)	5 (1.3)
Contracciones espasmódicas	7 (1.3)	2 (0.5)
Abrasión	7 (1.3)	0 (0.0)
Prurito	7 (1.3)	2 (0.5)
Apetito aumentado	6 (1.1)	3 (0.8)

Evento adverso ^a (EA)	Número % de pacientes Gabapentin ^b N = 543	Placebo ^b N = 378
Disminución de leucocitos	6 (1.1)	2 (0.5)
Insomnio	6 (1.1)	7 (1.9)
Acné	6 (1.1)	5 (1.3)
Fractura	6 (1.1)	3 (0.8)
Vasodilatación	6 (1.1)	1 (0.3)
Leucopenia	6 (1.1)	2 (0.5)
Coordinación anormal	6 (1.1)	1 (0.3)
Labilidad emocional	6 (1.1)	5 (1.3)

- ^a Término prefendo COSTART.
- ^b Más terapia farmacológica antiepiléptica anterior.
- ^c Visión borrosa.

Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos: A continuación se presenta un resumen de los eventos que ocurrieron por lo menos en el 1% de los participantes en los estudios con epilepsia, que recibieron gabapentin como terapia agregada en cualquier estudio clínico y que no están descritos en la sección previa, como signos y síntomas de ocurrencia frecuente que emergieron a partir del tratamiento durante estudios controlados con placebo.

Síntomas generales: Astenia, malestar, edema facial.

Sistema cardiovascular: Hipertensión.

Sistema digestivo: Anorexia, flatulencia, gingivitis.

Sistema hemático y linfático: Púrpura descrita con mayor frecuencia como moretones resultantes de trauma físico.

Sistema músculo-esquelético: Artralgia.

Sistema nervioso: Vértigo, hiperkinesia, reflejos aumentados, disminuidos, ausentes, parestesia, ansiedad, hostilidad.

Sistema respiratorio: Neumonía.

Sistema urogenital: Infección del tracto urinario.

Sentidos especiales: Visión anormal, descrita con mayor frecuencia como un trastorno visual.

Experiencia post-mercado: Se han reportado muertes subitas, no explicadas donde no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentin. Adicionales eventos adversos post-mercado reportados incluyen pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes con diabetes y pruebas de función hepática elevadas.

Retiro del tratamiento debido a eventos adversos: Aproximadamente el 7% de más de 2000 voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, espasticidad, o migraña que recibieron gabapentin en estudios clínicos, se retiraron debido a eventos adversos.

En todos los estudios clínicos, los eventos que ocurrieron con mayor frecuencia y contribuyeron a la discontinuación del gabapentin incluyeron: somnolencia, ataxia, mareo, fatiga, náusea y/o vómito. Casi todos los participantes tuvieron quejas múltiples, ninguna de las cuales pudo ser caracterizada como primaria.

SOBREDOSIS: No se identificó una dosis letal, oral, de gabapentin en ratones y ratas a los que se les administraron dosis tan altas como 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, respiración dificultosa, ptosis, hipoactividad o excitación.

Toxicidad aguda, que ponga en peligro la vida, no ha sido observada con sobredosis de gabapentin hasta de 49 g, síntomas de las sobredosis incluyeron mareo, visión doble, arrastrar las palabras, somnolencia, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron totalmente con medidas de soporte. La absorción reducida de gabapentin a dosis más altas puede limitar la absorción del fármaco en el momento de ingerir la

sobredosis y, por tanto, limitar también la toxicidad por la sobredosis.

Aunque gabapentin se puede retirar mediante hemodíalisis, con base en experiencias anteriores, esto normalmente no se requiere. Sin embargo, en pacientes con severa disfunción renal, la hemodíalisis puede estar indicada.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION: Gabapentin está recomendado para adultos y niños mayores de 12 años de edad. Gabapentin se administra oralmente, con o sin alimentos.

En estudios clínicos, el rango de dosis efectiva estuvo entre 900 y 1800 mg/día. La terapia se puede iniciar administrando 300 mg tres veces al día en el día 1, ajustando la dosis como se describe abajo.

Posteriormente la dosis puede ser incrementada en tres dosis iguales divididas hasta un máximo de 2400 mg. Dosis hasta 3600 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos a largo plazo. El tiempo máximo entre dosis en el esquema de tres veces al día (TID) no debe exceder las 12 horas.

TABLA DE DOSIFICACION TITULACION INICIAL

Dosis	Día 1	Día 2	Día 3 +3
900 mg	300 mg QD	300 mg BID	300 mg TID
1200 mg	400 mg QD	400 mg BID	400 mg TID

DOSIS DE MANTENIMIENTO

Dosis	Esquema
900 mg	300 mg
1200 mg	400 mg TID
1800 mg	2 X 300 mg TID
2400 mg	2 X 400 mg TID

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida o en quienes estén sujetos a hemodíalisis. (Ver cuadro 3).

Cuadro 3. Dosis de mantenimiento de gabapentin en adultos con función renal reducida

Función renal depuración de creatinina (ml/min)	Dosis diaria total (mg/día)	Régimen de dosis (mg)
> 60	1200	400 TID (3 veces/día)
30-60	600	300 BID (2 veces/día)
15-30	300	300 QD (1 vez/día)
< 15	150	300 QOD (día de por medio)
Hemodíalisis ^a	—	200 - 300 ^b días

^a Dosis de carga de 300 a 400 mg.

^b Administrando 200 a 300 mg de gabapentin después de cada 4 horas de hemodíalisis.

No es necesario monitorear las concentraciones de gabapentin en plasma para optimizar la terapia con gabapentin. Más aún, gabapentin se puede usar en combinación con otros fármacos antiepilépticos sin preocuparse de alteraciones en las concentraciones de plasma de gabapentin, o de las concentraciones de otros fármacos antiepilépticos.

Si gabapentin se discontinúa y/o se agrega un medicamento anticonvulsivo alterno a la terapia, esto se debe hacer gradualmente, a lo largo de una semana como mínimo.

PRESENTACIONES: NEURONTIN (Cápsulas de gabapentin), se suministran de la siguiente manera:

Cápsulas de 300 mg: Caja por 3 blisters, blister por 10 cápsulas (Reg. INVIMA No. 002403).

58-

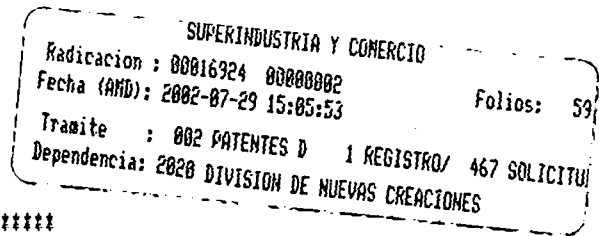


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 49.847
FECHA : JULIO 29 DE 2002



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1323066	29/07/2002	3,354,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	57,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	57,000.00
		TOTAL :	\$ 57,000.00

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

59-

708



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 49.823
FECHA : JULIO 29 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 00016924 00000003	Folios: 59
Fecha (AMD): 2002-07-29 15:06:53	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

***** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1323066	29/07/2002	3,354,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
		201,000.00
	TOTAL :	\$ 201,000.00

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS - PLM®

Primera edición: 1972
Vigésima séptima edición: 1999

Editado por:

EDITORIAL PLM, S. A.

Calle 98 Núm. 19A-21
Santafé de Bogotá, Colombia
Apartado Aéreo 52998
Teléfonos: (57-1) 257-4400 / 616-7620
Fax: (57-1) 256-2142

ISBN: 958-9471-33-1

Derechos asegurados por Editorial PLM, S. A., conforme a la ley. Registro de propiedad intelectual, fecha 22 de diciembre de 1971. Resolución 001680 del Ministerio de Gobierno de la República de Colombia.

Impreso en Colombia
Printed in Colombia

Impreso por: Cargraphics, Cali

©Derechos reservados.

Queda expresamente prohibida la transcripción, reproducción o transmisión total o parcial de esta obra por ningún método electrónico, mecánico o de fotocopiado sin permiso previo y por escrito de Editorial PLM, S. A.

©All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or stored in a retrieval system electronic, mechanical, photocopying or otherwise, without prior permission in writing from Editorial PLM, S. A.

Se imprimió en el mes de Noviembre de 1998.



Thomson Healthcare
Information Group

Oficinas en:

México

EDICIONES PLM, S. A. DE C.V.

San Bernardino Núm. 17
Col. Del Valle, 03100 México, D. F.
Teléfono: 687-1766
Fax: 536-5027 y 682-6561

Perú

EDITORIAL PLM (PERU), S. A.

Calle Cap. Percy Phillips Cuba Núm. 308-312
(Antes Calle O) Miraflores, Lima, Perú
Teléfonos: (511) 438-4323 / 438-5478

Ecuador

EDITORIAL PLM (ECUADOR), S. A.

Inglaterra 974 y Av. Mariana de Jesús
Quito, Ecuador
Teléfono: (5932) 52-9936
Fax: (5932) 50-9097

PANAMERICANA DE LIBROS DE MEDICINA, S. A.

Panamá

Aquilino de la Guardia Núm. 8
Panamá 1, Panamá

Costa Rica

Residencial Llorente, Apdo. 14
Llorente de Tibás
San José, Costa Rica
Teléfono: (506) 235-6550, Fax: (506) 236-8763

Guatemala

13a. Calle 2-60 Zona 10
Edificio Topacio Azul
3º nivel Ofic. Núm. 6
Guatemala, Guatemala
Teléfonos: (502) 332-8842 / 363-0688
Fax: (502) 332-8843

República Dominicana

Av. Helios, Residencial Helios 1
Apartamento 212, Bella Vista
Santo Domingo, República Dominicana
Apartado de correo: 25024
Teléfono y Fax: (1809) 534-5954

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS



Vigésima séptima edición - 1999

por el Dr. Emilio Rosenstein Ster

Facultad de Medicina de París. Posgraduado del Instituto Mediterráneo de Enfermedades Tropicales, Francia.
Posgraduado de Ginecología de la Universidad de París, Francia.

Comité Científico

Dr. Paulo E. Archila F.

Medicina Interna, Universidad Nacional Gastroenterología, Universidad de Göttingen-Alemania, Gastroenterólogo
Fundación A. Shaio, Fundación Santafé de Bogotá. Presidente Sociedad Colombiana de Gastroenterología

Dr. Pedro E. Pabón P.

Colo-Proctólogo, Universidad Nacional de la Plata-Argentina, Jefe Servicio de Proctología, Hospital Militar Central-Bogotá
Profesor de Medicina, Facultad Militar de Medicina

Dr. Pedro J. Sarmiento Acosta

Cardiólogo, Instituto Nacional de Cardiología-México. Hemodinamista, Facultad de Medicina-Lyon, Francia
Profesor Agregado-Facultad de Medicina, Universidad del Rosario

Asesor Médico

Dr. Jairo E. Cañizares De León

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Medicina Interna, Universidad del Rosario, Hospital Militar Central
Profesor Asistente, Departamento Medicina Interna

Asesor Científico

Dra. Luz Helena Pérez Rivas

Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Ginecología-Obstetricia, Universidad Nacional Autónoma de México
Miembro de la Organización Mundial de la Salud en el Comité Especial de Fertilidad Humana

Publicado por Editorial PLM, S. A.

Director Comercial

Arturo Londoño Trujillo

Gerente General

Luis D. Almanza

Gerente Administrativa y Financiera

Idalmys Mejía Brito

Gerentes de Unidades de Negocios

Danilo Sánchez Gómez

Ernesto Rey Forero

Coordinación Admva. y Comercial

Martha Lucia Caila S.

Producción Colombia

Ginna Tovar O.

Clara E. Rodríguez de Caro

Editor Internacional

Ana Lilia González Chávez

Formación

Maribel Barbosa, Magdalena Herrera, Edith López

Captura

Adriana Valdéz, Lizbeth Rosas, Erick Liñan

Corrección

Camilo Heras, Amalia Vistrain

Diseño

Fernando Urbina, Victoria Escobar

Producción del SIDEF

(Medical Economics, EEUU)

Kimberly H. Vivas (*Production Manager*), Kevin J. Leckner, Shawn

W. Cahill, Frank J. McElory

Presidente: Roy M. Bateman, **Vicepresidente:** Luis Dubán Almanza M.

Director de Operaciones: Ignacio Sanz M., **Director Financiero:** Armando Cruz



NEU

rolamina equivalente a 175 mcg de fósforo; fosfatidilserina equivalente a 175 mcg de fósforo; fosfatidilcolina equivalente a 10 mcg de fósforo; fosfatidiletanolamina equivalente a 85 mcg de fósforo; fosfatidilserina equivalente a 50 mcg de fósforo; esfingomielina equivalente a 85 mcg de fósforo; ácido fosfatídico equivalente a 20 mcg de fósforo; difosfoinositido equivalente a 35 mcg de fósforo.

INDICACIONES: Coadyuvante en el manejo de afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad. Sugerido en astenia, convalecencia, agotamiento físico-nervioso, disturbios seniles y preseniles, vasculopatías cerebrales, dismetabolismo neuronal.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a sus componentes.

POSOLOGIA: Una a dos cápsulas, una a dos veces al día con las principales comidas.

PRESENTACION: Caja por 20 cápsulas (Reg. INV. M-005618).

LABORATORIOS INCOBRA, S. A.

Apartado Aéreo: 2738
Barranquilla, Colombia

NEURO-15 FOSFORO

Injectable

Fosfolípidos neurohomólogos
+ hidroxocobalamina

Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad

COMPOSICION: Cada AMPOLLA contiene: 20 mg de homogeneizado de fosfolípidos, distribuidos en los siguientes componentes: fosfatidilcolina equivalente a 140 mcg de fósforo, fosfatidiletanolamina equivalente a 70 mcg de fósforo, fosfatidilserina equivalente a 70 mcg de fósforo, fosfatidilcolina equivalente a 4 mcg de fósforo, fosfatidiletanolamina equivalente a 35 mcg de fósforo, fosfatidilserina equivalente a 20 mcg de fósforo, esfingomielina equivalente a 35 mcg de fósforo. Ácido fosfatídico equivalente a 8 mcg de fósforo, difosfoinositido equivalente a 15 mcg de fósforo; hidroxocobalamina 1.000 mcg.

INDICACIONES: Coadyuvante en el manejo de afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad. Sugerido en astenia, convalecencia, agotamiento físico y nervioso. Disturbios seniles y preseniles, vasculopatías cerebrales, dismetabolismo neuronal.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a sus componentes.

POSOLOGIA: 1 a 2 ampollas por vía intramuscular cada 24 horas.

PRESENTACION: Caja por 5 ampollas de 2 ml (Reg. INV. M-006194).

LABORATORIOS INCOBRA, S. A.

Apartado Aéreo: 2738
Barranquilla, Colombia

NEUROBASAL

Jarabe, tabletas

Optimiza el metabolismo cerebral y asegura la mejor utilización de glucosa y oxígeno a nivel neuronal (Piracetam)

COMPOSICION: NEUROBASAL TABLETAS: Cada TABLETA contiene: 800 mg de piracetam.

NEUROBASAL JARABE: Cada cucharadita de 5 ml contiene: 400 mg de piracetam.

INDICACIONES: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales. Tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad al piracetam. Primer trimestre del embarazo. Use con precaución en insuficiencia renal y/o hepática.

POSOLOGIA:

NEUROBASAL Tabletas:

Dosis inicial: 1-2 tabletas 3 veces al día durante 6 semanas.

Dosis de mantenimiento: 1 tableta 3 veces al día.

Niños: 30 a 50 mg por kg de peso al día distribuidos en 3 tomas.

NEUROBASAL Jarabe:

Adultos: 2 cucharaditas (10 ml) 3 veces al día.

Niños de 3 a 12 años: 1 cucharadita (5 ml) por cada 20 kg de peso corporal, 3 veces al día. Es conveniente administrar el NEUROBASAL en tratamientos prolongados de por lo menos 3 meses con dosis inicial de ataque o impregnación durante 4 semanas, continuando con la dosis de sostenimiento.

PRESENTACIONES: NEUROBASAL Tabletas: Caja por 30 tabletas (Reg. No. M-006592 R-1 M.S.).

NEUROBASAL Jarabe: Frasco por 120 ml (Reg. No. M-006647 R-1 M.S.).

LABORATORIOS INCOBRA, S. A.

Apartado Aéreo: 2738
Barranquilla, Colombia

NEUROBIFAN

Jarabe

Mejora el metabolismo cerebral y asegura óptima utilización de glucosa y oxígeno a nivel neuronal (Piracetam)

COMPOSICION: Cada cucharadita de 5 ml contiene: 400 mg de piracetam, en excipiente de agradable sabor apropiado para terapéutica pediátrica.

INDICACIONES: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales y en el tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad al piracetam. Use con precaución en insuficiencia renal y/o hepática. Primer trimestre del embarazo.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO: Uso pediátrico.

Niños: 20 mg por kg de peso corporal, 3 veces al día. En la práctica puede administrarse a niños de 1 a 4 años, ¼ cucharadita (2,5 ml) 3 veces al día.

De 4 a 10 años, 1 cucharadita (5 ml) 3 veces al día.

Mayores de 10 años y adolescentes, 2 cucharaditas (10 ml) 3 veces al día.

Es conveniente administrar el NEUROBIFAN en tratamientos prolongados de por lo menos 3 meses.

PRESENTACION:

Frasco por 120 ml (Reg. No. M-006714 M.S.).

Bioquímica Infantil, Ltda.
BIFAN

Apartado Aéreo: 2738

Fax: 341-0413

Barranquilla, Colombia

NEUROBION

Ampollas, grageas

Antineurítico

COMPOSICION: 1 AMPOLLA contiene: Vit. B₁, 100 mg; vitamina B₆, 100 mg; vitamina B₁₂, 1.000 mcg (cianocobalamina). 1 GRAGEA contiene: Vitamina B₁, 100 mg; vitamina B₆, 150 mg.

INDICACIONES: Antineurítico y antineurítico.

CONTRAINDICACIONES: Ninguna conocida.

POSOLOGIA:

Ampollas: 1 ampolla diaria intramuscular profunda durante 10 días.

Grageas: 1 ó 2 grageas 3 veces al día.

PRESENTACIONES:

Caja por 3 ampollas de 2 ml, caja por una ampolla de 2 ml más jeringa (Reg. No. M-005839 M.S.) y caja por 30 grageas (Reg. No. M-0022347 R-1 M.S.).

MERCK COLOMBIA, S. A.

NEUROCETRIN. Piracetam. Jarabe. GUSDAMAR

NEURONIKA. D-1-Kavaina. Cápsulas. PARKE DAVIS

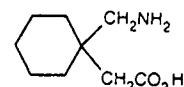
NEURONTIN

Cápsulas

(Gabapentin)

DESCRIPCION: Gabapentin se suministra en cápsulas que contienen 300 mg y 400 mg de sustancia farmacológica activa para administración oral. Cada CAPSULA contiene también: Lactosa, almidón de maíz y talco.

Gabapentin se describe como ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético con fórmula empírica de C₉H₁₁NO₃, peso molecular de 171,24. La estructura molecular de gabapentin es:



Gabapentin es un sólido cristalino blanco a blanquecino. Es soluble libremente en agua y en soluciones acuosas tanto básicas como ácidas.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de acción: Gabapentin está relacionado estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma aminobutírico, pero su mecanismo de acción es diferente del de otros diversos fármacos que interactúan con las sinapsis GABA incluidos valproato, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la GABA transaminasa, inhibidores de la captación de GABA, agonistas GABA y prodrogas GABA. Los estudios *in vitro* con gabapentin radiotitulado han caracterizado un nuevo sitio de unión de péptidos en los tejidos cerebrales de ratas, incluidos la neocórtex y el hipocampo, que pueden relacionarse con la actividad anticonvulsiva de gabapentin y sus derivados estructurales. Sin embargo, la identificación y función del sitio de enlace del gabapentin aún no ha sido aclarado. Gabapentin en concentraciones clínicas relevantes no hace enlace con otros receptores de neurotransmisores o de fármacos comunes del cerebro incluidos los receptores de GABA_A, GABA_B, benzodiazepina, glutamato, glicina o N-metil-D-aspartato.

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO: Gabapentin no interactúa con los canales de sodio *in vitro* y por lo tanto difiere de la fenitoína y la carbamazepina. Gabapentin reduce parcialmente las respuestas al agonista del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunas pruebas *in vitro*, pero únicamente en concentraciones mayores de 100 mg que no se alcanzan



2

Gabapentin reduce ligeramente la liberación de los neurotransmisores monoamina *in vitro*. La administración de gabapentin en ratas aumenta el contenido similar al valproato sódico, aunque en regiones diferentes del cerebro. La relevancia de estas diversas acciones de gabapentin para los efectos anticonvulsivos aún no se ha establecido. En animales, gabapentin entra fácilmente al cerebro y evita las crisis epilépticas provenientes de electroshock máximo de convulsivos químicos incluidos los inhibidores de la síntesis de GABA y en modelos genéticos de crisis epilépticas.

La biodisponibilidad de gabapentin no es proporcional a la dosis. Esto es, a medida que la dosis aumenta, la biodisponibilidad disminuye.

Al administrarse por vía oral, las concentraciones pico de gabapentin en plasma se observan dentro de las 2 a 3 horas siguientes. La biodisponibilidad absoluta de gabapentin en cápsulas es del 60% aproximadamente. Los alimentos incluyendo una dieta rica en grasas (Ref. RR744-00131) no tienen efecto sobre la farmacocinética de gabapentin. La eliminación de gabapentin del plasma se describe mejor a través de la farmacocinética lineal. La vida media de eliminación del gabapentin es independiente de la dosis, y tiene un promedio de 5 a 7 horas. La farmacocinética de gabapentin no se ve afectada por su administración repetida y las concentraciones plasmáticas en estado estable son predecibles a partir de información de una sola dosis. Aunque las concentraciones de gabapentin en plasma generalmente estuvieron entre 2 mmol y 20 mmol en los estudios clínicos, tales concentraciones no predictivas de la seguridad o la eficacia. Las concentraciones de gabapentin en plasma son proporcionales a las dosis, en dosis de 300 a 400 mg administradas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio en estado estable (%RSD) de gabapentin, consecutivos a su administración cada 8 horas (Q8H).

Parámetro farmacocinético	300 mg (n = 7)	400 mg (n = 11)
C_{max} (mg/ml)	4.02 (24)	5.50 (21)
C_{tr} (ng)	2.7 (18)	2.1 (47)
$t_{1/2}$ (h)	5.2 (12)	6.1 ND
AC (0-∞) (mg·h/ml)	24.8 (24)	33.3 (20)
AUC (%)	NA	63.6 (14)

ND = No establecido

NA = No disponible

Gabapentin no se liga a las proteínas del plasma y tiene un volumen de distribución igual a 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentin en LCR (líquido cefalorraquídeo), son aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas mínimas del estado estable. Gabapentin se elimina únicamente por excreción renal. No hay pruebas de metabolismo en el hombre. Gabapentin no induce enzimas oxidasa hepáticas de función mixta responsables del metabolismo de los fármacos.

En pacientes ancianos, y en pacientes con función renal alterada, la depuración plasmática de gabapentin se reduce. La constante tasa de eliminación de gabapentin, la depuración plasmática y la depuración renal son directamente proporcionales a la depuración de creatinina. Gabapentin se elimina del plasma mediante hemodilisis. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida o que están sujetos a hemodilisis. (Ver Dosificación y administración, cuadro 3).

CONTRAINDICACIONES Y USO: Gabapentin está indicado como terapia coadyuvante de los fármacos antiepilépticos estándar, en pacientes que no han logrado un control adecuado de las crisis convulsivas con estos fármacos usados solos o en combinación.

La eficacia del gabapentin ha sido establecida en pacientes con crisis convulsivas parciales que son refractarios a los anticonvulsivos estándar o que no pueden tolerar las dosis terapéuticas de esos fármacos.

En estudios clínicos controlados con placebo, cuando se agregó gabapentin a la terapia antiepiléptica habitual, éste fue efectivo para controlar crisis parciales tanto simples como complejas y fue especialmente efectivo para controlar crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas secundarias.

CONTRAINDICACIONES: Gabapentin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a los componentes del producto.

ADVERTENCIAS: (Ver Precauciones).

PRECAUCIONES:

Generales: Aunque no existen pruebas de crisis epilépticas de rebote con gabapentin, la suspensión abrupta de los anticonvulsivos en pacientes epilépticos puede precipitar un status epilepticus. Cuando a juicio del clínico hay necesidad de reducir la dosis, de discontinuarla o de sustituir un medicamento anticonvulsivo alterno, esto se debe hacer gradualmente a lo largo de mínimo una semana.

El gabapentin generalmente no se considera efectivo para el tratamiento de crisis de ausencia.

Información para pacientes: Para garantizar un empleo seguro y efectivo de gabapentin, se debe proporcionar la siguiente información e instrucciones a los pacientes:

1. Informe a su médico sobre cualquier medicamento de prescripción o de venta libre, alcohol o fármacos que usted esté tomando actualmente o que planea tomar durante su tratamiento con gabapentin.
2. Debe informar a su médico si está embarazada, o si planea estar embarazada, o si queda embarazada mientras está tomando gabapentin.
3. Gabapentin se excreta en la leche materna y el efecto sobre el infante lactante se desconoce. Debe informar a su médico si usted está amamantando a un niño. (ver **Uso en madres lactantes**).
4. Hasta que usted no experimente de qué modo lo afecta este medicamento, no conduzca automóvil ni opere maquinaria potencialmente peligrosa.
5. No debe dejar pasar más de 12 horas entre las dosis de gabapentin.

Pruebas de laboratorio: Al agregar gabapentin a otros fármacos anticonvulsivos, se reportaron lecturas falsas positivas en la prueba de tiras diagnósticas Ames N-Multistix SG. Para determinar proteínas en la orina se recomienda el procedimiento de precipitación más específico de ácido sulfosalicílico.

Interacciones medicamentosas: No se han observado interacciones entre gabapentin y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina. La farmacocinética del gabapentin en estado estable es similar para sujetos sanos y para pacientes con epilepsia que reciben estos agentes antiepilépticos.

La coadministración de gabapentin con anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol no influye en la farmacocinética de estado estable de ninguno de los componentes.

La coadministración de gabapentin con antiácidos que contienen aluminio y magnesio, reduce la biodisponibilidad del gabapentin en aproximadamente 20%. Se recomienda tomar el gabapentin dos horas después de la administración del antiácido. La excreción renal de gabapentin no se altera con probenecid.

No se espera que, una ligera reducción en la excreción renal de gabapentin observada cuando se coadministra con cimetidina, tenga importancia clínica.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Se administró gabapentin en la dieta de ratones a dosis de 200, 600 y 2000 mg/kg/día y en la de ratas con dosis de 250, 1000 y 2000 mg/kg/día durante dos

años. Solamente se encontró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de células acinares del páncreas en ratas macho con la dosis más alta.

Con dosis de 2000 mg/kg/día las concentraciones pico del fármaco en plasma en ratas, son 10 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en humanos a quienes se les administre 3600 mg/día. Los tumores pancreáticos de células acinares en las ratas macho tienen bajo grado de malignidad, no afectaron la supervivencia, no hicieron metástasis, no invadieron el tejido circundante, y fueron similares a los observados en testigos concurrentes. La relevancia de estos tumores pancreáticos de células acinares en ratas macho respecto al riesgo carcinogénico en humanos no es clara. Gabapentin no demostró tener potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en ensayos estándar utilizando células bacterianas o mamíferas. Gabapentin no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células mamíferas *in vitro* o *in vivo*, y no indujo formación de micronúcleos en la médula ósea de hamsters.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas con dosis hasta de 2.000 mg/kg (Aproximadamente 5 veces la dosis humana diaria máxima con base en mg/m²).

Uso en el embarazo: Gabapentin no aumentó la incidencia de malformaciones comparado con controles, en los productos de ratones, ratas, o conejos a dosis de hasta 50, 30 y 25 veces respectivamente, la dosis diaria humana de 3.600 mg, cuatro, cinco u ocho veces respectivamente, la dosis diaria humana con base en mg/m². Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial para los pacientes justifica el riesgo potencial para el feto.

Gabapentin indujo retardo en la osificación del cráneo, vértebras, miembros anteriores y miembros posteriores en roedores, indicativo de retardo en el crecimiento fetal. Estos efectos ocurrieron cuando los ratones embarazados recibieron dosis orales de 1000 ó 3000 mg/kg/día durante la organogénesis, y en ratas, administrándoles 500, 1.000 ó 2.000 mg/kg antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son 7 a 42 veces la dosis diaria humana de 3.600 mg con base en mg/kg, y aproximadamente a 1 a 5 veces la dosis humana con base en mg/m².

No se observaron efectos en ratones embarazados administrándoles 500 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis diaria humana con base en mg/m²).

Se observó una incidencia aumentada de hidroureter y/o hidronefrosis en ratas, administrándoles 2000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general, 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología, y 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. El significado de estos hallazgos se desconoce, pero se los ha asociado con retardo en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg con base en mg/m².

En un estudio de teratología en conejos, se presentó una incidencia aumentada de pérdidas post-implantación, con dosis de 60, 300 y 1500 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Estas dosis son aproximadamente 1/2 a 8 veces la dosis diaria en humanos con base en mg/m².

Uso en lactancia: Gabapentin se excreta en la leche humana puesto que el efecto sobre el infante lactante no se conoce, se debe ser cauteloso cuando se administra gabapentin a una madre lactando. (Ref. RR744-003309) gabapentin sólo debe ser usado en madres lactante si los beneficios claramente contrarrestan los riesgos.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en niños menores de 12 años no ha sido establecida.



NEU

Uso geriátrico: Cincuenta y nueve individuos mayores de 65 años han recibido gabapentin. Los efectos colaterales informados entre estos pacientes no fueron diferentes en clase, de aquellos reportados en individuos más jóvenes. Para pacientes con función renal comprometida, la dosis debe ser ajustada (ver Dosificación y administración).

Reacciones adversas: Gabapentin ha sido evaluado en cuanto a seguridad en más de 2000 sujetos y pacientes, y fue bien tolerado. De estos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Puesto que gabapentin se administró con mayor frecuencia en combinación con otros agentes antiepilépticos, no fue posible establecer cuál de los agentes, si alguno, se asoció con eventos adversos.

Incidencia en estudios clínicos controlados: El cuadro siguiente presenta una lista de los signos y síntomas que emergieron con el tratamiento en por lo menos el 1% de los pacientes con crisis epilépticas parciales que participaron en estudios controlados comparando gabapentin con placebo. En estos estudios se agregó gabapentin o placebo a la terapia farmacológica antiepiléptica que seguía el paciente en ese momento.

Los eventos adversos generalmente se informaron como leves a moderados.

Cuadro 2. Resumen de signos y síntomas que emergieron en > 1% de los pacientes tratados con gabapentin como terapia aditiva en estudios controlados con placebo.

Evento adverso ^a (EA)	Número % de pacientes Gabapentin ^b N = 543	Placebo ^b N = 378
Somnolencia	105 (19.3)	33 (8.7)
Mareo	93 (17.1)	26 (6.9)
Ataxia	66 (12.5)	21 (5.6)
Fatiga	60 (11.0)	9 (5.0)
Nistagmo	45 (8.3)	15 (4.0)
Dolor de cabeza	44 (8.1)	34 (9.0)
Tembor	37 (6.8)	12 (3.2)
Náusea y/o vómito	33 (6.1)	27 (7.1)
Diplopia	32 (5.9)	7 (1.9)
Ambliopía ^c	23 (4.2)	4 (1.1)
Rinitis	22 (4.1)	14 (3.7)
Aumento de peso	16 (2.9)	6 (1.6)
Faringitis	15 (2.8)	6 (1.6)
Disartria	13 (2.4)	2 (0.5)
Nerviosismo	13 (2.4)	7 (1.9)
Dispepsia	12 (2.2)	2 (0.5)
Amnesia	11 (2.0)	0 (0.0)
Mialgia	11 (2.0)	7 (1.9)
Tos	10 (1.8)	5 (1.3)
Dolor abdominal	10 (1.8)	9 (2.4)
Dolor de espalda	10 (1.8)	2 (0.5)
Depresión	10 (1.8)	7 (1.8)
Pensamiento anormal	9 (1.7)	5 (1.3)
Boca o garganta seca	9 (1.7)	2 (0.5)
Edema periférico	9 (1.7)	2 (0.5)
Confusión	8 (1.5)	7 (1.9)
Estreñimiento	8 (1.5)	3 (0.8)
Impotencia	8 (1.5)	4 (1.1)
Anormalidades dentales	8 (1.5)	1 (0.3)
Erupción	8 (1.5)	6 (1.6)
Diarrrea	7 (1.3)	8 (2.1)
Infección viral	7 (1.3)	8 (2.1)
Fiebre	7 (1.3)	5 (1.3)
Contracciones espasmódicas	7 (1.3)	2 (0.5)
Abrasión	7 (1.3)	0 (0.0)
Prurito	7 (1.3)	2 (0.5)
Apetito aumentado	6 (1.1)	3 (0.8)

Evento adverso ^a (EA)	Número % de pacientes Gabapentin ^b N = 543	Placebo ^b N = 378
Disminución de leucocitos	6 (1.1)	2 (0.5)
Insomnio	6 (1.1)	7 (1.9)
Acné	6 (1.1)	5 (1.3)
Fractura	6 (1.1)	3 (0.8)
Vasodilatación	6 (1.1)	1 (0.3)
Leucopenia	6 (1.1)	2 (0.5)
Coordinación anormal	6 (1.1)	1 (0.3)
Labilidad emocional	6 (1.1)	5 (1.3)

- ^a Término preferido COSTART.
- ^b Más terapia farmacológica antiepiléptica anterior.
- ^c Visión borrosa.

Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos: A continuación se presenta un resumen de los eventos que ocurrieron por lo menos en el 1% de los participantes en los estudios con epilepsia, que recibieron gabapentin como terapia agregada en cualquier estudio clínico y que no están descritos en la sección previa, como signos y síntomas de ocurrencia frecuente que emergieron a partir del tratamiento durante estudios controlados con placebo.

Síntomas generales: Astenia, malestar, edema facial.

Sistema cardiovascular: Hipertensión.

Sistema digestivo: Anorexia, flatulencia, gingivitis.

Sistema hemático y linfático: Púrpura descrita con mayor frecuencia como moretones resultantes de trauma físico.

Sistema músculo-esquelético: Artralgia.

Sistema nervioso: Vértigo, hiperkinesia, reflejos aumentados, disminuidos, ausentes, parestesia, ansiedad, hostilidad.

Sistema respiratorio: Neumonía.

Sistema urogenital: Infección del tracto urinario.

Sentidos especiales: Visión anormal, descrita con mayor frecuencia como un trastorno visual.

Experiencia post-mercado: Se han reportado muertes súbitas, no explicadas donde no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentin. Adicionales eventos adversos post-mercado reportados incluyen pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes con diabetes y pruebas de función hepática elevadas.

Retiro del tratamiento debido a eventos adversos: Aproximadamente el 7% de más de 2000 voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, espasticidad, o migraña que recibieron gabapentin en estudios clínicos, se retiraron debido a eventos adversos.

En todos los estudios clínicos, los eventos que ocurrieron con mayor frecuencia y contribuyeron a la discontinuación del gabapentin incluyeron: somnolencia, ataxia, mareo, fatiga, náusea y/o vómito. Casi todos los participantes tuvieron quejas múltiples, ninguna de las cuales pudo ser caracterizada como primaria.

SOBREDOSIS: No se identificó una dosis letal, oral, de gabapentin en ratones y ratas a los que se les administraron dosis tan altas como 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, respiración dificultosa, ptosis, hipoactividad o excitación.

Toxicidad aguda, que ponga en peligro la vida, no ha sido observada con sobredosis de gabapentin hasta de 49 g, síntomas de las sobredosis incluyeron mareo, visión doble, arrastrar las palabras, somnolencia, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron totalmente con medidas de soporte. La absorción reducida de gabapentin a dosis más altas puede limitar la absorción del fármaco en el momento de ingerir la

sobredosis y, por tanto, limitar también la toxicidad por la sobredosis.

Aunque gabapentin se puede retirar mediante hemodíalisis, con base en experiencias anteriores, esto normalmente no se requiere. Sin embargo, en pacientes con severa disfunción renal, la hemodíalisis puede estar indicada.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION: Gabapentin está recomendado para adultos y niños mayores de 12 años de edad. Gabapentin se administra oralmente, con o sin alimentos.

En estudios clínicos, el rango de dosis efectiva estuvo entre 900 y 1800 mg/día. La terapia se puede iniciar administrando 300 mg tres veces al día en el día 1, ajustando la dosis como se describe abajo.

Posteriormente la dosis puede ser incrementada a tres dosis iguales divididas hasta un máximo de 2400 mg. Dosis hasta 3600 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos a largo plazo. El tiempo máximo entre dosis en el esquema de tres veces al día (TID) no debe exceder las 12 horas.

TABLA DE DOSIFICACION TITULACION INICIAL

Dosis	Día 1	Día 2	Día 3
900 mg	300 mg OD	300 mg BID	300 mg TID
1200 mg	400 mg OD	400 mg BID	400 mg TID

DOSIS DE MANTENIMIENTO

Dosis	Esquema
900 mg	300 mg
1200 mg	400 mg TID
1800 mg	2 X 300 mg TID
2400 mg	2 X 400 mg TID

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida o en quienes estén sujetos a hemodíalisis. (Ver cuadro 3).

Cuadro 3. Dosis de mantenimiento de gabapentin en adultos con función renal reducida

Función renal depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total (mg/día)	Regimen de dosis (mg)
> 60	1200	400 TID (3 veces/día)
30-60	600	300 BID (2 veces/día)
15-30	300	300 OD (1 vez/día)
< 15	150	300 OOD (dosis de por mañana)
Hemodíalisis ^a	—	200 - 300 ^b

^a Dosis de carga de 300 a 400 mg.

^b Administrando 200 a 300 mg de gabapentin después de cada 4 horas de hemodíalisis.

No es necesario monitorear las concentraciones de gabapentin en plasma para optimizar la terapia con gabapentin. Más aún, gabapentin se puede usar en combinación con otros fármacos antiepilépticos sin preocuparse de alteraciones en las concentraciones en plasma de gabapentin, o de las concentraciones serológicas de otros fármacos antiepilépticos.

Si gabapentin se discontinúa y/o se agrega un medicamento anticonvulsivo alterno a la terapia, esto se debe hacer gradualmente, a lo largo de una semana como mínimo.

PRESENTACIONES: NEURONTIN (Cápsulas de gabapentin), se suministran de la siguiente manera.

Cápsulas de 300 mg: Caja por 3 blisters, blister por 10 cápsulas (Reg. INVIMA No. 002403).