

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

492 457
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00039187 00000000

Fecha (AMD): 2002-11-26 15:54:43

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION

Folios: 67

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: Expediente 00-039-187

TÍTULO SOLICITADO: "Terapia para el tratamiento de la migraña que comprende la administración de un receptor 5HT1, cafeína y un inhibidor de la ciclooxygenasa-2".

PUBLICACIÓN: Gaceta 519 de 29-08-2002, número de publicación 664

SOLICITANTE: Pfizer Products Inc.

APODERADO: Carlos R. Olarte

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 las sociedades TECNOQUÍMICAS S.A. y LAFRANCOL 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 00-039-187, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, reivindica una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán, y cafeína con un inhibidor de la ciclooxygenasa correspondiente a Rofecoxib o a otros principios activos pertenecientes a esta categoría farmacológica.

2.1 Carencia de nivel inventivo de la composición

La composición reivindicada pretende, mediante la administración conjunta o separada de los agonistas de receptores 5HT₁, los inhibidores COX-2 preferidos y la cafeína, lograr un efecto terapéutico mejorado que aquel que se obtendría mediante la administración individual de cada componente en el tratamiento de la migraña.

El propio solicitante admite el amplio conocimiento individual de los componentes¹; sin embargo, cabe preguntarse ¿la combinación pretendida es producto de la conjugación ingeniosa e inesperada de los componentes, de tal suerte que el resultado obtenido cumpla con el requisito exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000?, o por el contrario es una asociación predecible y obvia de compuestos conocidos para lograr efectos mejorados a los existentes actualmente para tratar la cefalea migrañosa?

En virtud de los argumentos que se expondrán a lo largo de este escrito, se demostrará que la combinación de los principios activos mencionados en las reivindicaciones para tratar la migraña –es decir, receptores de 5HT₁, cafeína e inhibidores de la ciclooxigenasa-2-, es obvia para un experto en química farmacéutica, en la medida en que la conjunción de dichos componentes produciría un efecto mejorado al que se lograría mediante la administración individual de cada uno de ellos. De igual manera, se demostrará que:

1. Los agonistas 5HT₁ como eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad, al igual que su aplicación, y su presencia en formulaciones farmacéuticas para tratar el dolor producido por la migraña.
2. Los agonistas 5HT₁ eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán pueden emplearse en combinación con inhibidores de la COX-2.
3. El inhibidor de la COX-2 (correspondiente a Rofecoxib y otros principios activos de la misma familia farmacológica) que forma parte de la composición reivindicada, ha sido revelado con anterioridad a la fecha de prioridad, al igual que su aplicación, mecanismos de acción para tratar la inflamación y el dolor, y su presencia en formulaciones farmacéuticas para tales fines.
4. La cafeína es conocida y ha sido combinada en múltiples ocasiones con otros principios activos para potenciar efectos y tratar la migraña.

Los agonistas 5HT₁ como eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y Naratriptan, pertenecen al estado de la técnica; al presente escrito se adjunta copia digital de cada uno de ellos tomada del Index Merck.

¹ Conocimiento que puede comprobarse en cualquier edición anterior a la fecha de prioridad en obras de consulta común, como el Merck Index.

Así mismo, el Rofecoxib ha sido utilizado comúnmente para tratar enfermedades mediadas por la COX-2 y se encuentra en el estado de la técnica desde la publicación de la solicitud PCT WO 95/00501 del 5 de enero de 1995. En efecto, al publicarse la aludida solicitud (copia anexa), la sustancia conocida como Rofecoxib quedó a disposición y se hizo accesible al público.

De acuerdo con las anteriores consideraciones, es necesario ahora evaluar el nivel inventivo involucrado en la formulación separada o combinada, de agonistas de receptores 5HT₁, inhibidores de la COX-2 y cafeína en una composición farmacéutica para tratar la migraña.

Como se dijo, el propio solicitante admite en los documentos que cita como referencia, el conocimiento de la combinación de agonistas de receptores 5HT₁ con cafeína y con un inhibidor de la COX-2 en composiciones farmacéuticas como las reveladas en la presente solicitud. Conocida la compatibilidad de los compuestos y la posibilidad de combinación, no existe desde ahora aporte técnico alguno en formularlos en una composición farmacéutica. Una persona versada en la materia, conociendo los principios activos mencionados, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y obtener un efecto mejorado que aquél que produciría la administración separada de éstos. Es evidente que en este caso los componentes eran conocidos con anterioridad y no se logra una combinación de sustancias con efectos impredecibles.

Como demostración adicional de lo expuesto, llamo la atención del despacho hacia los siguientes documentos, todos ellos anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud (30 de junio de 1999), en los cuales se revela lo siguiente:

- Patente de los Estados Unidos US 5,872,145 de 16 de febrero de 1999: revela una composición y un método para tratar la migraña, que comprende administrar simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista 5HT₁ con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antiinflamatorio no esteroide (NSAIDs o AINEs) de larga acción.

Si se considera que los inhibidores de la COX-2 – incluyendo Rofecoxib – están comprendidos en la categoría de los NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, es claro que su empleo combinado con agonistas de receptores 5HT₁ se revela de manera general en esta publicación, en la cual, además, el agonista de receptores 5HT₁ preferido es sumatriptán. De igual manera hago notar, que el efecto pretendido por esta composición es el mismo que al parecer pretende el solicitante: potenciar la acción de los medicamentos para tratar la migraña.

- Publicación PCT/WO 97/33579 del 16 de septiembre de 1997: revela composiciones farmacéuticas para administración oral o intranasal de receptores 5HT₁ y agentes que incrementan la absorción, incluyendo en la primera categoría sumatriptán y naratriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables, para administración separada, secuencial o simultánea en el tratamiento de la cefalea y la migraña. Esta publicación reitera el conocimiento individual de composiciones que contienen agonistas de receptores 5HT₁ para tratar la migraña, y la posibilidad de que dichos agonistas sean formulados en combinación con otros principios activos.
- Publicación PCT/WO 98/15275 del 16 de abril de 1998: describe un método y un tratamiento efectivo para tratar la migraña, que supone administrar un agente agonista del receptor 5HT₁ (Sumatriptan -antimigrañoso) en combinación con un agente bloqueador de receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato), como el Dextrometorfano el cual es sugerido en una cantidad capaz de potenciar la acción, junto con otro principio activo como la Cafeína o algún antiemético.
- Patente de los Estados Unidos US 5,860,950 de 19 de enero de 1999: Revela un método y una solución que combina varios principios activos para inhibir el dolor y la inflamación causados por cirugías artroscópicas. En esta composición los agentes inhibidores de dolor / inflamación se seleccionan, entre otros, del grupo consistente en antagonistas o agonistas de receptores de la serotonina, en especial sumatriptán, en combinación, entre otras sustancias, con inhibidores de la ciclooxigenasa. Si bien, no se menciona que dicha combinación sea usada en el tratamiento de la migraña, queda claro que ya se revelaban combinaciones de agonistas 5HT-1 con inhibidores de la COX-2.
- Las publicación PCT/WO 99/03475 del 28 de enero de 1999 y US 5,972,916 del 26 de octubre de 1999²: Describen el uso de composiciones que contienen cafeína dentro de sus combinaciones para tratar el dolor y los síntomas causados por la migraña. Aunque es claro que las combinaciones reveladas emplean analgésicos diferentes a los inhibidores de COX-2, no lo es menos que las mismas son una demostración de la existencia de formulaciones farmacéuticas que reiteran la posibilidad de combinar la cafeína con otros principios activos para obtener efectos mejorados en el tratamiento de la migraña, razón por la cual carece de nivel inventivo su utilización según lo planteado en la materia reivindicatoria de la solicitud en cuestión.

² Documento con fecha posterior a la reportada en la prioridad reivindicada, pero adecuada para ilustrar que para el momento de la presentación de dicha prioridad, ya había estudios relacionados con la utilización de la cafeína en composiciones farmacéuticas para lograr efectos mejorados en el tratamiento de la migraña.

- Publicación WO 99/01135 del 14 de enero de 1999: se refiere a una composición que contiene Eletriptan hemisulfato (agonista 5HT-1) y cafeína entre un 0.5 y 2.0% para tratar la migraña.
- Publicación PCT/WO 99/13799 del 25 de marzo de 1999: revela una composición analgésica sinérgica que combina analgésicos opioides e inhibidores de la COX-2.

De igual manera, hago notar que existen otras publicaciones -anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud-, que reconocen la efectividad de la cafeína en el tratamiento de la migraña como el documento titulado "*Tratamiento de la cefalea*"³ el cual expresa que las cefaleas leves y moderadas responden a un tratamiento en el cual se utilizan los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y analgésicos como el acetaminofeno. De no haber una respuesta adecuada por parte del paciente a ese tipo de tratamiento, y para casos en los cuales la cefalea es más severa, se combinan ese tipo de principios con cafeína para lograr un efecto mejorado. De igual manera, la migraña leve a moderada puede ser manejada efectivamente con analgésicos comunes y cafeína. (Subrayado y negrilla fuera del texto). Adicionalmente, el artículo "*Tratamiento de la migraña*"⁴ establece que como criterio general de primera indicación para tratar la cefalea, es útil y conveniente asociar la cafeína con un analgésico para potenciar su acción antiálgica.

El EXCEDRIN utilizado para el tratamiento de la migraña, está compuesto por ACETAMINOFEN, ASPIRINA Y CAFEÍNA y se encuentra aprobado por FDA desde el 14 de Junio de 1998 (copia anexa), fecha anterior a la presentación de la prioridad de la solicitud en cuestión. Queda entonces demostrado que ya existía la posibilidad de hacer combinaciones con la presencia de cafeína para lograr resultados mejorados en el tratamiento de la cefalea. De igual manera, como ejemplo se pueden citar el CAFERGOT® utilizado para tratar ataques de jaqueca, que contiene 1mg de tartrato de ergotamina y 100mg de cafeína⁵, lo cual constituye grandes cantidades de ésta última para lograr el efecto deseado.

En distintas publicaciones científicas se sugiere el uso de la cafeína en combinación con otros fármacos ya que la cafeína provoca una disminución del flujo sanguíneo cerebral por vasoconstricción, aliviando así las cefaleas. Lo anterior, permitiría comprender el motivo por el cual en dichas composiciones se sugiere la presencia de cafeína.

³ Revista de Medicina Interna. "Tratamiento de Cefalea". Servicio de Medicina Interna, Hospital Gmo, Grant B., Concepción- Chile. Vol. 1 N° 3 Año 1997. pág 1 a 5.

⁴ TITUS, f. Revista Neurológica. 1997. págs. 296.

⁵ DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. Edición 25, Colombia 1997, página 331.

En conclusión y por todos los argumentos anteriormente expuestos, es evidente la carencia de nivel inventivo de las composiciones reivindicadas en virtud de lo revelado en las publicaciones referidas en el presente escrito que son anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud, del conocimiento de sus efectos y mecanismos de acción, y la posible utilidad sinérgica de la combinación. Una persona versada en química farmacéutica de acuerdo con los documentos citados, su bibliografía y las técnicas disponibles en el estado de la técnica, puede realizar una yuxtaposición de los principios y materiales conocidos, carente por completo de nivel inventivo a la luz del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

2.2. Las dosis reveladas en la solicitud colombiana se derivan de manera evidente del estado de la técnica

La reivindicación 12 de la solicitud colombiana pretende proteger un método en el que el agonista del receptor 5HT1 se administra en una cantidad de aproximadamente 0.05mg a aproximadamente 100mg al día, la cafeína se administra en una cantidad de aproximadamente 15mg a aproximadamente 200mg al día, y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300mg al día.

Hago notar que existen numerosas formulaciones farmacéuticas en el mercado que contienen receptores 5HT1 o cafeína o inhibidores de ciclooxigenasa-2, en los rangos de dosis preferidos por solicitud colombiana.

Por ejemplo el IMIGRAN se presenta en tabletas de 100mg y de 50mg de sumatriptan que es uno de los receptores 5HT1 seleccionados en la solicitud; el ERGOBEN que contiene citrato de cafeína en 100mg; y por último VIOXX que contiene entre 12.5 y 25mg de Rofecoxib. Los rangos de dosis de principio activo que contiene una formulación farmacéutica, depende de las combinaciones a realizar entre las distintas sustancias, la forma farmacéutica a administrar, entre otras razones y por lo tanto los rangos pretendidos en la solicitud colombiana se encuentran en las proporciones indicadas en productor farmacéuticos que ya existen en el mercado.

Por último, hago notar que la patente americana US 5,972,916 presentada el 10-02-98 y ya anteriormente mencionada, revela una composición que contiene acetaminofén, aspirina y cafeína, donde la reivindicación 6 expresa que la cafeína se encuentra entre 55mg y 100mg aproximadamente. Aunque la composición revelada en la patente americana no coincide con la pretendida en la solicitud colombiana, llamo la atención al Despacho que ya existía en el estado de la técnica con anterioridad a la prioridad de la solicitud, la administración de una formulación farmacéutica que contiene cafeína en unos rangos que comprenden parcialmente los pretendidos en la solicitud.

2.3. Las reivindicaciones 5 a 12, referidas a un método terapéutico, son inaceptables a la luz de la Decisión 486 de 2000

Las reivindicaciones 5 a 12 pretenden obtener exclusiva sobre un método de tratamiento, lo cual contraría la restricción expresamente prevista por el artículo 20-d de la Decisión Andina, lo cual además, se halla en consonancia con la reiterada posición de la SIC sobre el tema.

2.4. Se pretende el patentamiento de un segundo uso para los inhibidores de la COX-2

Tal como se encuentra revelado en el arte anterior, el Rofecoxib está indicado para el tratamiento de osteoartritis, de tal forma que lo que pretende la solicitud en curso, directa o indirectamente, es el patentamiento de un segundo uso de dichos agentes, ya que se sugiere su utilización para el tratamiento de la migraña. En consecuencia, se estaría violando lo estipulado en el Artículo 21 de la Decisión 486 de 2000, que expresa claramente:

“LOS PRODUCTOS O PROCEDIMIENTOS YA PATENTADOS, COMPRENDIDOS EN EL ESTADO DE LA TÉCNICA, DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 16 DE LA PRESENTE DECISIÓN, NO SERÁN OBJETIVO DE NUEVA PATENTE, POR EL SIMPLE HECHO DE ATRIBUIRSE UN USO DISTINTO AL ORIGINALMENTE COMPRENDIDO POR LA PATENTE INICIAL” (subrayado y negrita fuera de texto).

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (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 2° de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

V. PRUEBAS

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

499

504

- 5.1. Copia de la monografía 10363 (Zolmitriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.2. Copia de la monografía 10389 (Rizatriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.3. Copia de la monografía 10442 (Naratriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.4. Copia de la monografía 9172 (Sumatriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.5. Copia frontal de la patente americana US 5,872,145 del 16-02-1999
- 5.6. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación PCT/WO 97/33579 de 18-09-97
- 5.7. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación PCT/WO 98/15275 de 14-04-98
- 5.8. Copia frontal de la patente US 5,860,950 de 19-01-99
- 5.9. Copia frontal de la publicación PCT/WO 99/03475 28-01-99
- 5.10. Copia frontal de la publicación PCT/WO 99/13799 de 25-03-99
- 5.11. Copia frontal y reivindicaciones de la patente US 5,972,916 del 26-10-99
- 5.12. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación WO 99/01135 de 14-01-99
- 5.13. Copia frontal de la publicación PCT WO 95/00501 de 05-01-95
- 5.14. Copia del artículo "Tratamiento Cefalea" Revista de Medicina Interna. Tratamiento de Cefalea". Servicio de Medicina Interna, Hospital Gmo, Grant B., Concepción-Chile. Vol. 1 N° 3 Año 1997. pág 1 a 5.
- 5.15. Copia del artículo "Nuevas entidades moleculares que recibieron una revisión prioritaria por parte de la FDA" 1998 Drug and Biological Approvals; y Am J Health Syst Pharm, Volume 56(5). March 1, 1999.412
- 5.16. Copia de reporte de EXCEDRIN según FDA, tomado de www.fda.gov/cder/ob

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. y Lafranco 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

500

505

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; Lafrancol S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,



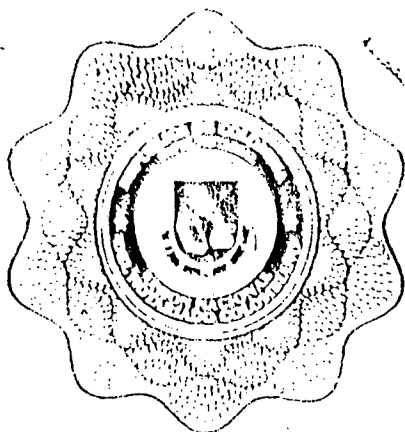
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C.S. de la J.

1058 B

AA 8567146

506



REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -
890.301.463-8 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.
79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

DIANA BEATRIZ LOPEZ

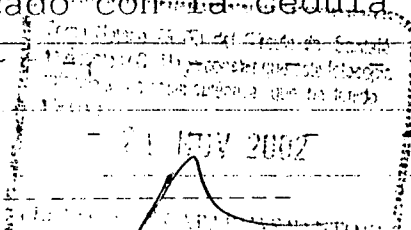
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE
SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,
vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de
ciudadanía número 17.125.100 - - -
E expedida en Bogotá - - - - -

Y manifestó:-----
PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante
legal de en nombre y representación de LAFRANCOL
S.A, sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y
sede principal en Cali - Valle, constituida mediante
escritura pública número



De la Notaría

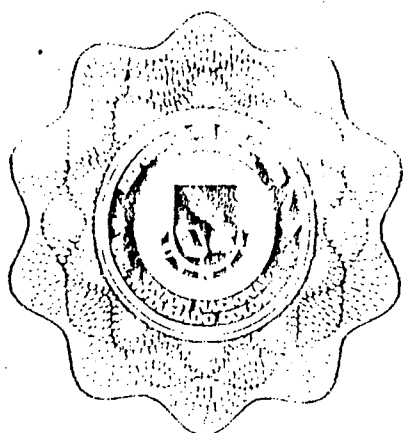
De fecha

Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

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, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de lafranco S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el 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 y contencioso- administrativos relacionados en estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que



502
507
AA 8567152

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para 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.-----

Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.--

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números:

AA 8567146, 8567152.

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

Juan Maria Rendon
JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

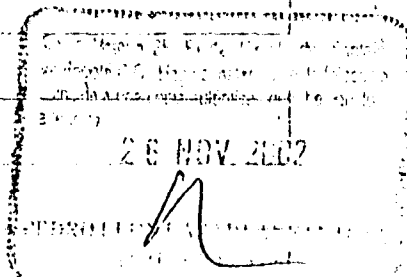
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

Jose Luis Reyes Villamizar
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631



Diana Beatriz Lopez
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar Not. No. 1772/79

Santafé de Bogotá, D.C. 05 JUL. 2002

Qui Amara



ccc 6787178

249831

PAGINA 01

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

503

REPUBLICA DE COLOMBIA

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:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

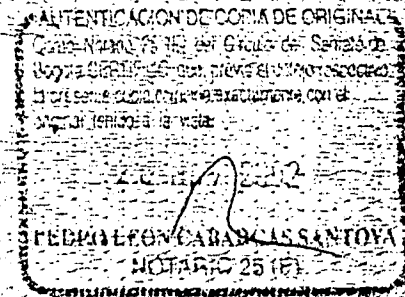
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A

NIT No. 890.301.463-8



C E R T I F I C A

CONSTITUCION POR ESCRITURA NRO 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO 1958 BAJO EL NRO 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A

REFORMAS

ESCRITURA NO.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

249831

PAGINA 02

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05 49-0020534419

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975 IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337 IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994 IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995 IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887 IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355 IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204 IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088 IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917 IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997 IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508 IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847 IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508 IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708 IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557 IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA
EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO
DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS,
FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO
HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE
PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES
NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C)
FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA
TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS
ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS
FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA
LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y
TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS
BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES,
OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO
COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO
EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA
MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 03

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05-49 0020534419

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO: SUPLENTES: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO: FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO TERCERO: EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00). CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS, ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00) CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLERA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1. COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2. ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

249831

PAGINA 04

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:49 0020534419

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS, CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS, HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ESCRITURA

NRO: 1553

FECHA: 1986/07/08

ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI

FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO: 85997

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 81

FECHA: 1993/09/15

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO: 70162

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO: 01691

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 91

FECHA: 1999/01/04

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO: 00099

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38.979.831

PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. 17.125.100

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

PAGINA 05
FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C.E. 119

VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO

C.C. 9,086,003

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES

C.C. 19,396,975

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A

DOCUMENTO: ACTA

NRO.: 80

FECHA: 1993/03/30

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO.: 69919

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTE

ARTURO VELEZ GIL

DAVID VENTURA CRISPINO

C.C. 2,429,792

C.C. 14,439,023

ALVARO VISBAL NAVARRO

ALVARO VELEZ VICTORIA

C.C. 7,425,050

C.C. 14,940,176

ROBERTO S. VENTURA PAULY

MAURICE M. VENTURA PAULY

C.C. 16,697,614

C.E. 119

C E R T I F I C A

DOCUMENTO: ACTA

NRO.: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO.: 01691

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

249831

PAGINA 06

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05.49 0020534419

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A

DOCUMENTO: DCTO PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO: 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRE A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.T.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.T.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAERANCOL
UBICADO EN LA
CR 1 No 46-84
DE CAL
Y RENOVADO POR EL AÑO 2001

C E R T I F I C A

249831

PAGINA 07

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CALLE No 46-80
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CALLE No 46-32
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

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 HABLES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION SIEMPRE Y CUANDO DENTRO
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA
GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 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.

***** CONTINUA *****

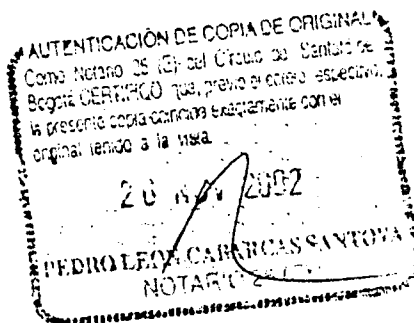
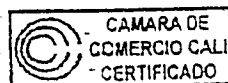
249831

PAGINA 08

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO





57

AA 32863777
NOTARIA TERCERA
ENCOPIADO
L. RAMA
CALLE

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS
TREINTA Y NUEVE (No.4.539)
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

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

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

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

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3 de Cali

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

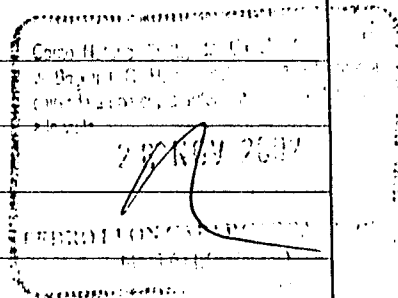
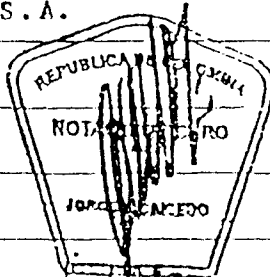
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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

Juan m. Barberi

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

103140
513
EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ 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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 1
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

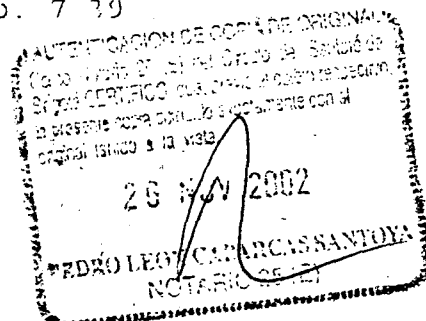
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

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 TRANS-
FORMO 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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 2

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

PAGINA 3
0036226328

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

511 100101
516

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.

512

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 COMPAÑIA 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

PAGINA 7
0036226328

109104

CAMARA DE COMER

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. 14,445,380

JUAN MANUEL BARBERI O.
C.C. 14,949,561

JUAN B. DE LOS RIOS G.
C.C. 17,108,621

EMILIO SARDI A.
C.C. 14,434,582

DIEGO QUIJANO REISSNER
C.C. 16,615,708

SUPLENTES

GUSTAVO SANCHEZ L.
C.C. 16,625,960

VICTOR ROSA G.
C.C. 6,811,102

CARLOS ALBERTO JIMENEZ
C.C. 16,702,695

ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C. 14,984,104

ANA 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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 8
0036226328LA 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: 09LA 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
CALIMEDIANTE 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

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 BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

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

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y 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

518

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.

527

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 CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y 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

0036226328

50
100100
225

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 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

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.

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 13
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 (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

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.

HORA: 15:50:09

COPIA DE LA ORIGINAL
 Dada en la ciudad de Santiago de Chile a los 23 dias del mes de Mayo del año 2002
 Yo el Notario, don PEDRO LEON CABARCAS SANTOYA, en presencia de los señores don
 [illegible] y don [illegible], comparecientes con el original, dando a la vista.

23 MAY 2002

PEDRO LEON CABARCAS SANTOYA
 NOTARIO 25 (E)

Monograph number: 10363.

Title: Zolmitriptan.

CAS Registry number: [139264-17-8]

CAS name(s): (S)-4-[[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl]-2-oxazolidinone;

Additional name(s): (S)-N,N-dimethyl-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;

Drug code(s): 311C90; BW-311C90;

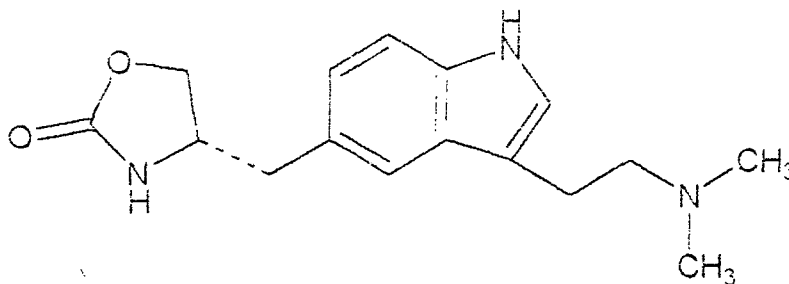
Trade name(s): Zomig (Zeneca).

Molecular formula: $C_{16}H_{21}N_3O_2$;

Molecular weight: molwt 287.36.

Percent Composition: C 66.88%, H 7.37%, N 14.62%, O 11.14%.

Literature references: Serotonin 5HT_{1D}-receptor agonist. Prepn: A. D. Robertson *et al.*, PCT Int. pat. Appl. 91 18,897 (1991 to Wellcome Foundation); *etidem*, U.S. pat. 5,466,699 (1995 to Burroughs Wellcome). Structure-activity and receptor binding study: R. C. Glen *et al.*, *J. Med. Chem.* **38**, 3566 (1995). Pharmacology: P. J. Goadsby, L. Edvinsson, *Headache* **34**, 394 (1994). Clinical pharmacokinetics: E. Seaber *et al.*, *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **41**, 141 (1996). Clinical evaluation in migraine: W. H. Visser *et al.*, *Neurology* **46**, 522 (1996).



Properties: White crystals from isopropanol as the 0.9 isopropanolate hemihydrate, mp 139-141°. $[\alpha]_D^{22}$ -5.79° (c = 0.5 in methanol). pKa 9.64. Stable; nonhygroscopic. Soly in aq soln at neutral pH: >20 mg/ml.

Melting Point: mp 139-141°

Rotation: -5.79°

THERAP CAT: Antimigraine.

Monograph number: 10389.

Title: Rizatriptan.

CAS Registry number: [144034-80-0]

CAS name(s): *N,N*-Dimethyl-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indole-3-ethanamine;

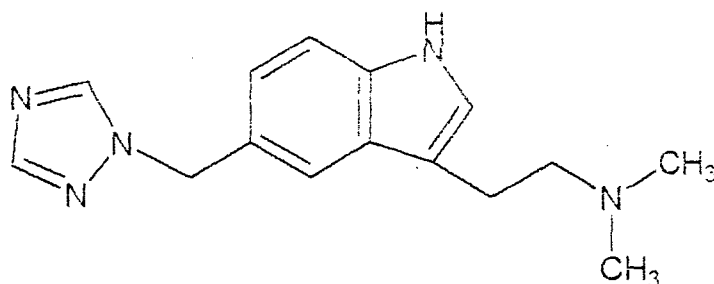
Additional name(s): 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole; *N,N*-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indol-3yl]ethylaniline.

Molecular formula: $C_{15}H_{19}N_5$.

Molecular weight: 269.35.

Percent Composition: C 66.89%, H 7.11%, N 26.00%.

Literature references: Selective serotonin 5-HT_{1D} receptor agonist; structurally derived from tryptamine. Prepn: R. Baker *et al.*, Eur. pat. Appl. 497,512; *idem.*, U.S. pat. 5,298,520 (1992, 1994 both to Merck Sharp & Dohme); and binding characteristics: L. J. Street *et al.*, *J. Med. Chem.* **38**, 1799 (1995). Synthesis: C. Chen *et al.*, *Tetrahedron Letters* **35**, 6981 (1994). Clinical pharmacokinetics: H. Cheng *et al.*, *Biopharm. Drug Dispos.* **17**, 17 (1996). LC-MS determin in plasma: D. A. McLoughlin *et al.*, *J. Chromatog. A* **726**, 115 (1996). Multicenter clinical trial in treatment of migraine: W. H. Visser *et al.*, *Arch. Neurol.* **53**, 1132 (1996).



Properties: mp 120°-121°.

Melting Point: mp 120°-121°.

Derivative: Benzoate.

Molecular Formula: $C_{15}H_{19}N_5 \cdot C_6H_5COOH$.

CAS Registry: [145202-66-0]

Drug code(s): MK-0462, MK-462.

Trade name(s): Maxalt (Merck & Co).

Properties: mp 178-180°.

Melting Point: mp 178-180°.

THERAP CAT: Antimigraine.

Monograph number: 10442.

Title: Naratriptan.

CAS Registry number: [121679-13-8]

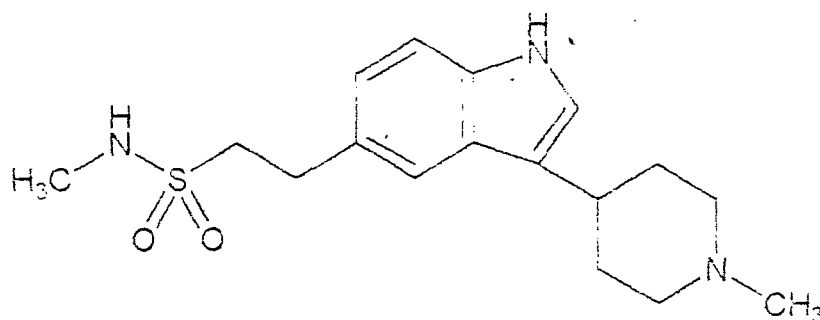
CAS name(s): *N*-Methyl-3-(1-methyl-4-piperidinyl)-1*H*-indole-5-ethanesulfonamide.

Molecular formula: $C_{17}H_{25}N_3O_2S$;

Molecular weight: 335.47.

Percent Composition: C 60.87%, H 7.51%, N 12.53%, O 9.54%, S 9.56%.

Literature references: Serotonin 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. Prepn: A. W. Oxford *et al.*, Eur. pat. Appl. 303,507; *idem*, U.S. pat. 4,997,841 (1989, 1991 both to Glaxo). Pharmacology and receptor binding study: H. E. Connor *et al.*, *Cephalalgia* 17, 145 (1997). Determin in plasma and pharmacokinetics in rabbits: B. D. Duléry *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15, 1009 (1997).



Properties: Crystals from ethyl acetate, mp 170-171°.

Melting Point: mp 170-171°.

Derivative: Hydrochloride.

Molecular Formula: $C_{17}H_{25}N_3O_2S.HCl$.

CAS Registry: [143388-64-1]

Drug code(s): GR-85548.1.

Trade name(s): *Amerge* (Glaxo Wellcome), *Naramig* (Glaxo Wellcome).

Properties: Microcrystals, mp 237-239°.

Melting Point: mp 237-239°.

THERAP CAT: Antimigraine.

Monograph number: 9172.

Title: Sumatriptan.

CAS Registry number: [103628-46-2]

CAS name(s): 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulfonamide:

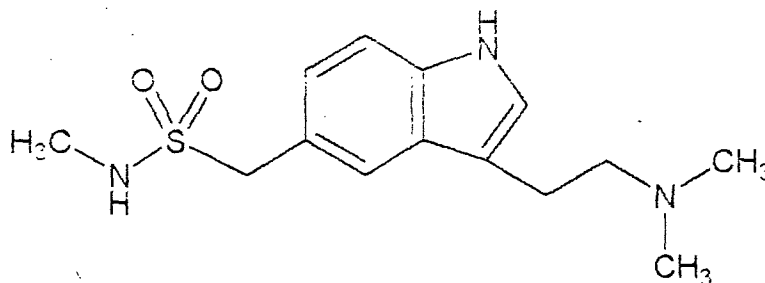
Drug code(s): GR-43175.

Molecular formula: $C_{14}H_{21}N_3O_2S$:

Molecular weight: 295.41.

Percent Composition: C 56.92%, H 7.17%, N 14.22%, O 10.83%, S 10.85%.

Literature references: Serotonin 5HT₁-receptor agonist. Prepn: M. D. Dowle, I. H. Coates, Ger. pat. 3,320,521; *idem*, U.S. pat. 4,816,470; A. W. Oxford, Brit. pat. Appl. 2,162,522 (1983, 1989, 1986 all to Glaxo). Receptor binding studies: P. P. A. Humphrey *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* **94**, 1123 (1988); P. Schoeffter, D. Hoyer, *Arch. Pharmacol.* **340**, 135 (1989). LC-MS determ in plasma: J. Oxford, M. S. Lant, *J. Chromatog.* **496**, 137 (1989). Clinical evaluations in migraine: A. Doenicke *et al.*, *Lancet* **1**, 1309 (1988); Subcutaneous Sumatriptan International Study Group, *N. Engl. J. Med.* **325**, 316 (1991); in acute cluster headache: Sumatriptan Cluster Headache Study Group, *ibid.* **322**. Review of pharmacology and clinical experience: S. J. Peroutka, *Headache* **30** (Suppl. 2), 554-560 (1990).



Properties: mp 169-171°.

Melting Point: mp 169-171°.

Derivative: Succinate.

Molecular Formula: $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_4$.

CAS Registry: [103628-48-4]

Drug code(s): GR-43175C.

Trade name(s): *Imigran* (Glaxo), *Imitrex* (Glaxo Wellcome), *Imiject* (Glaxo Wellcome).

Properties: mp 165-166°.

Melting Point: mp 165-166°.



US005872145A

531
536

United States Patent [19]

Plachetka

[11] Patent Number: 5,872,145

[12] Date of Patent: Feb. 16, 1999

[54] FORMULATION OF 5-HT₁ AGONIST AND NSAID FOR TREATMENT OF MIGRAINE

[75] Inventor: John R. Plachetka, Chapel Hill, N.C.

[73] Assignee: Pzen, Inc., Chapel Hill, N.C.

[21] Appl. No.: 907,826

[22] Filed: Aug. 14, 1997

Related U.S. Application Data

[60] Provisional application No. 60/024,129 Aug. 16, 1996.

[51] Int. Cl. A61K 31/405; A61K 31/19; A61K 31/16

[52] U.S. Cl. 514/415; 514/569; 514/570; 514/629

[58] Field of Search 511/118, 569; 514/629, 570

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 4,024,279 8/1977 Zou et al.
4,816,470 3/1989 Dowle et al.
5,360,925 11/1994 Chabrier De Lassusniere et al. 509-169
5,387,601 2/1995 McDonald et al. 511-186
5,514,168 5/1996 Friedman 607-89
5,605,917 2/1997 Ogletree
5,604,960 3/1997 Wythes
5,618,816 4/1997 Crenshaw et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2162522 8/1985 United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS

- Anderson, "Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine" (1989), *Cephalalgia*, vol. 9, 29-32.
Baumel, "Migraine: A pharmacological review with newer options and delivery modalities," (1994), *Neurology*, vol. 44Supp3, S13-S17.
Boutreau, "Comparison of subcutaneous sumatriptan with usual acute treatments for migraine. French Sumatriptan Group" (1995) *Eur. Neurol.* vol. 35(5), 264-269.
Bousser, "Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early Morning Sumatriptan Study Group (1993) *J Intern Med.* vol. 234(2), 211-216.

Cady, "Treatment of Acute Migraine With Subcutaneous Sumatriptan." (1991) *AMA*, vol. 265, No. 21, 2831-2835.

Cady, "Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine" (1993) *Neurology*, vol. 43, 1563-1568.

Contonze, "Evaluation of the efficacy of oral sumatriptan in the management of migraine attacks. Clinical Results" (1995) *La Clinica Terapeutica*, vol. 116(11), 721-728 (Article in the Italian language. Citation to English language abstract only at 727).

Dechant, "Sumatriptan A review of its Pharmacodynamic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Acute Treatment of Migraine and Cluster Headache" (1992) *Drugs*, vol. 43(5) 776-798.

Klapper, "Toward a Standard Drug Formulary for the Treatment of Headache" (1995) *Headache*, Apr., 1995, 225-227.

Oral Sumatriptan Group, "Sumatriptan—An Oral Dose definition Study" (1991) *Eur Neurol.* vol. 31, 300-305.

Thomson, "A Study to Compare Oral Sumatriptan with Oral Aspirin plus Oral Metoclopramide in the Acute Treatment of Migraine" (1992) *Eur. Neurol.* vol. 32, 177-184.

Todd, "Naproxen A reappraisal of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and pain States" (1990) *Drugs*, vol. 40(1), 91-137.

Tokoda, "Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid" (1984) *Br. J. Clin. Pharmacol.* vol. 17, 67-75.

Tokoda, "Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks" (1984) *Cephalalgia*, vol. 4, 253-263.

Primary Examiner—William R. A. Jarvis
Attorney, Agent, or Firm—Torrisso & Ford

[57] ABSTRACT

This invention comprises a method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT₁ agonist coordinated with a therapeutically effective amount of an analgesic, particularly a long-acting NSAID in doses below those ordinarily considered as minimum effective doses as to both 5-HT₁ agonist and long acting NSAID. Dosage forms are also included herein.

61 Claims, No Drawings

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

532

537

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 31/40, 31/435, 31/42, 31/70	A1	(11) International Publication Number: WO 97/33579 (43) International Publication Date: 18 September 1997 (18.09.97)
(21) International Application Number: PCT/GB97/00663 (22) International Filing Date: 11 March 1997 (11.03.97) (30) Priority Data: 9605328.5 13 March 1996 (13.03.96) GB 9605329.3 13 March 1996 (13.03.96) GB (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DESAI, Jeremy, Bharat [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). LACEY, Laurence, Francis [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT (GB). SCHWARTZ, Sheila, Irene [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, Langley Court, South Eden Park Road, Beckenham, Kent BR3 3BS (GB). (74) Agent: HAMMER, Catriona, M.; Glaxo Wellcome plc, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: MEDICAMENTS COMPRISING 5HT ₁ -LIKE RECEPTOR AGONISTS WITH AN INCREASED ABSORPTION		
(57) Abstract The invention relates to a method improving the absorption of compounds which act as 5HT₁-like receptor agonists following oral or intranasal administration. The invention also provides pharmaceutical compositions for oral or intranasal administration of 5HT₁-like receptor agonists and paracellular absorption enhancers. The paracellular absorption enhancers increase the rate of absorption of the 5HT₁-like receptor agonist. Suitable 5HT₁-like receptor agonists for use in the invention include sumatriptan, naratriptan and 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one.		

533

-538

CLAIMS

1. The use of a 5HT₁-like receptor agonist and one or more paracellular
5 absorption enhancers in the manufacture of medicaments for simultaneous,
separate or sequential use for the treatment of cephalic pain, eg migraine and
elevated, intraocular pressure.
2. The use of a 5HT₁-like receptor agonist and one or more paracellular
10 absorption enhancers in the manufacture of medicaments for simultaneous,
separator sequential use for the treatment of cephalic pain, eg migraine and
elevated, intraocular pressure characterised that the paracellular absorption
enhancer significantly enhances the absorption of the 5HT₁-like receptor agonist.
- 15 3. The use according to claim 1 or claim 2 wherein the 5HT₁-like receptor
agonist is sumatriptan, naratriptan or 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-
indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one or a physiologically acceptable salt
thereof.
- 20 4. The use according to any of claims 1 to 3 wherein the 5HT₁-like receptor
agonist is naratriptan or a physiologically acceptable salt thereof.
5. The use according to any of claims 1 to 4 wherein the medicaments are
administered intranasally.
- 25 6. The use according to any of claims 1 to 5 wherein the paracellular absorption
enhancer is D-glucose or D-galactose.

534

535

7. A method of treatment of cephalic pain, eg migraine and elevated intraocular pressure in a mammal comprising orally or intranasally administering an effective amount of a pharmaceutical composition comprising a 5HT₁-like receptor agonist, or a physiologically acceptable salt thereof, and one or more paracellular
5 absorpti on enhancers.
8. A method of enhancing the rate of absorption of a 5HT₁-like receptor agonist or a physiologically acceptable salt thereof following oral or intranasal administration by simultaneous, separate or sequential administration of the
10 5HT₁-like receptor agonist with one or more paracellular absorption enhancers.
9. A method according to claim 7 or claim 8 wherein the 5HT₁-like receptor agonist and the paracellular absorption enhancer are administered simultaneously.
15
10. A method according to any of claims 7 to 9 wherein the 5HT₁-like receptor agonist and the paracellular absorption enhancer are administered intranasally.
11. A method according to any of claims 7 to 10 wherein the 5HT₁-like receptor
20 agonist is naratriptan or a physiologically acceptable salt thereof.
12. A pharmaceutical composition for oral or intranasal administration comprising a 5HT₁-like receptor agonist and one or more paracellular absorption enhancers.
- 25 13. A composition according to claim 12 wherein the 5HT₁-like receptor agonist is sumatriptan, naratriptan or 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau535
540

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/485, 31/13, 31/48, 31/645, 31/275, 31/165, 31/135		A2	(11) International Publication Number: WO 98/15275 (43) International Publication Date: 16 April 1998 (16.04.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/17828 (22) International Filing Date: 6 October 1997 (06.10.97) (30) Priority Data: 08/727,923 9 October 1996 (09.10.96) US 08/736,370 24 October 1996 (24.10.96) US (71) Applicant: ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION [US/US]; Collingwood Plaza, 4900 Route 33, Neptune, NJ 07753 (US). (72) Inventor: CARUSO, Frank, S.; 2 Bowling Green, Colts Neck, NJ 07722 (US). (74) Agents: DILWORTH, Peter, G. et al.; Dilworth & Barrese, 333 Earle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: METHOD AND POTENTIATED COMPOSITION FOR TREATING MIGRAINE			
(57) Abstract The migraine-treating effectiveness of an antimigraine drug is significantly enhanced by administering an antimigraine drug together with a nontoxic NMDA receptor blocker and/or a nontoxic substance that blocks at least one major intracellular consequence of NMDA receptor activation.			

TABLE 20

Group	Blood pressure and heart rate during the protocol			
	Baseline (N)	5 Min (N)	15 Min (N)	30 Min (N)
Systemic Blood Pressure				
Saline	83 ± 9 (4)	93 ± 8 (4)	97 ± 11 (4)	92 ± 10 (4)
Test Solution	92 ± 5 (4)	95 ± 5 (4)	95 ± 4 (4)	94 ± 5 (4)
Heart Rate				
Saline	202 ± 16 (4)	204 ± 7 (4)	198 ± 22 (4)	193 ± 23 (4)
Test Solution	187 ± 11 (4)	195 ± 11 (4)	190 ± 5 (4)	187 ± 16 (4)

*There was no significant change in systolic blood pressure or heart rate in this group ($p = 0.12$ for systolic blood pressure, and $p = 0.04$ for heart rate, ANOVA).

**There was a highly significant change in systolic blood pressure and heart rate in this group ($p < 0.001$ for systolic blood pressure, and $p = 0.002$ for heart rate, ANOVA).

6. Summary of Study

1. Rotational atherectomy in hypercholesterolemic New Zealand white rabbits results in prominent vasospasm in the mid portion of iliac arteries subjected to the rotating burr. The vasospasm is most apparent 15 minutes after rotational atherectomy treatment and has almost completely resolved without pharmacologic intervention by 30 minutes after rotational atherectomy.

2. Under the conditions of rotational atherectomy treatment studied in this protocol, test solution treatment in accordance with the present invention almost completely abolishes the vasospasm seen after the mid iliac artery is subjected to the rotating burr.

3. Treatment with test solution of the present invention given the concentration of components used in this protocol results in profound hypotension during the infusion of the solution. The attenuation of vasospasm after rotational atherectomy by test solution occurred in the presence of severe hypotension.

While the preferred embodiment of the invention has been illustrated and described, it will be appreciated that various changes to the disclosed solutions and methods can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, alternate pain inhibitors and anti-inflammation and anti-spasm and anti-restenosis agents may be discovered that may augment or replace the disclosed agents in accordance with the disclosure contained herein. It is therefore intended that the scope of letters patent granted herein be limited only by the definitions of the appended claims.

The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows.

1. A method of preemptively inhibiting pain and inflammation during an arthroscopic procedure at an operative site within a joint, comprising:

delivering to a joint during an arthroscopic procedure a solution including a plurality of pain-inflammation inhibitory agents in a liquid carrier, the plurality of agents being selected to act on a plurality of differing molecular targets, wherein the solution is applied locally and perioperatively to the arthroscopic operative site.

2. The method of claim 1, comprising continuously applying the solution to the arthroscopic operative site.

3. The method of claim 2, comprising continuously irrigating the arthroscopic operative site with the solution.

4. The method of claim 1, wherein the solution is applied by irrigation of the arthroscopic operative site.

5. The method of claim 1, wherein the perioperative application of the solution comprises intraprocedural appli-

cation together with preprocedural or postprocedural application of the solution.

6. The method of claim 5, wherein the perioperative application of the solution comprises preprocedural, intra-procedural and postprocedural application of the solution.

7. The method of claim 5, wherein the solution is continuously applied to the arthroscopic operative site.

8. The method of claim 1, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration of no greater than 100,000 nanomolar.

9. The method of claim 8, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration of no greater than 10,000 nanomolar.

10. The method of claim 1, wherein each of the plurality of agents in the solution applied is included at a concentration that is sufficient to provide a predetermined level of pain inflammation inhibitory effect at the arthroscopic operative site when locally applied in the absence of metabolic transformation, and that is less than a concentration which would be required to provide the same predetermined level of inhibitory effect at the arthroscopic operative site if applied in a manner which would entail metabolic transformation of the agents.

11. The method of claim 1, wherein the pain/inflammation inhibitory agents are selected from the group consisting of: serotonin receptor antagonists; serotonin receptor agonists; histamine receptor antagonists; bradykinin receptor antagonists; kallikrein inhibitors; tachykinin receptor antagonists including neurokinin₁ receptor subtype antagonists and neurokinin₂ receptor subtype antagonists; calcitonin gene-related peptide receptor antagonists; interleukin receptor antagonists; phospholipase inhibitors including PLA₂ isoform inhibitors and PLC_β isoform inhibitors; cyclooxygenase inhibitors; lipoxygenase inhibitors; prostanoicd receptor antagonists including eicosanoid EP₁ receptor subtype antagonists and eicosanoid EP₄ receptor subtype antagonists and thromboxane receptor subtype antagonists; leukotriene receptor antagonists including leukotriene B₄ receptor subtype antagonists and leukotriene D₄ receptor subtype antagonists; opioid receptor agonists including μ -opioid receptor subtype agonists, δ -opioid receptor subtype agonists, and κ -opioid receptor subtype agonists; purinoceptor agonists and antagonists including P_{2U} receptor agonists and P_{2U} receptor antagonists; and ATP-sensitive potassium channel openers.

12. The method of claim 11, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration in nanomolar of from 0.1 to 10,000 times the dissociation constant of the agent.

13. The method of claim 12, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration in nanomolar of from 1.0 to 1,000 times the dissociation constant of the agent.

14. The method of claim 13, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration in nanomolar of 100 times the dissociation constant of the agent.

15. The method of claim 11, wherein the pain/inflammation inhibitory agents, if selected, are delivered locally at a concentration of: 0.1 to 10,000 nanomolar for serotonin receptor antagonists; 0.1 to 2,000 nanomolar for serotonin receptor agonists; 0.01 to 1,000 nanomolar for histamine receptor antagonists; 0.1 to 10,000 nanomolar for bradykinin receptor antagonists; 0.1 to 1,000 nanomolar for kallikrein inhibitors; 0.1 to 10,000 nanomolar for neurokinin₁ receptor subtype antagonists; 1.0 to 10,000 nanomolar for neurokinin₂ receptor subtype antagonists; 1 to 1,000 nanomolar for calcitonin gene related peptide receptor antagonists; 1 to 1,000 nanomolar for interleukin receptor antagonists; 100 to 100,000 nanomolar for P1 A₂ isoenzyme inhibitors; 100 to 200,000 nanomolar for cyclooxygenase inhibitors; 100 to 10,000 nanomolar for eicosanoid L.P.1 receptor subtype antagonists; 100 to 10,000 nanomolar for leukotriene B₄ receptor subtype antagonists; 0.1 to 500 nanomolar for α -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for δ -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for κ -opioid receptor subtype agonists; 100 to 100,000 nanomolar for purinoceptor antagonists; and 0.1 to 10,000 nanomolar for ATP-sensitive potassium channel openers.

16. The method of claim 1, wherein the solution applied comprises: a serotonin_{1A} receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; a serotonin_{1B} receptor subtype antagonist included at a con-

centration of 200 to 2,000 nanomolar; a histamine₁ receptor subtype antagonist included at a concentration of 5 to 200 nanomolar; a serotonin receptor agonist included at a concentration of 10 to 200 nanomolar; a cyclooxygenase inhibitor included at a concentration of 500 to 5,000 nanomolar; a neurokinin₁ receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 500 nanomolar; a neurokinin₂ receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 500 nanomolar; a purinoceptor antagonist included at a concentration of 10,000 to 100,000 nanomolar; an ATP-sensitive potassium channel opener included at a concentration of 100 to 1,000 nanomolar; a calcium channel antagonist included at a concentration of 100 to 5,000 nanomolar; a bradykinin₁ receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 200 nanomolar; a bradykinin₂ receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; and a μ -opioid receptor subtype agonist included at concentration of 10 to 200 nanomolar.

17. A method of preemptively inhibiting pain and inflammation during an arthroscopic procedure at an operative site within a joint, comprising:

delivering to a joint during an arthroscopic procedure a dilute solution of the serotonin_{1A},_{1B},_{1D},_{1E} receptor agonist sumatriptan in a liquid carrier, wherein the solution is applied locally to the arthroscopic operative site.

18. The method of claim 17, wherein the solution is applied periprocedurally to the arthroscopic operative site.

19. The method of claim 18, wherein the solution is applied continuously to the arthroscopic operative site.

20. The method of claim 17, wherein the solution comprises 1-1,000 nanomolar sumatriptan.

21. The method of claim 20, wherein the solution comprises 10-200 nanomolar sumatriptan.

* * * * *



US005860950A

538
547
41

United States Patent [19]
Demopulos et al.

[11] Patent Number: 5,860,950
[45] Date of Patent: *Jan. 19, 1999

[54] ARTHROSCOPIC IRRIGATION SOLUTION
AND METHOD FOR INHIBITION OF PAIN
AND INFLAMMATION

WO 95/16435 6/1995 WIPO
WO 95/27482 10/1995 WIPO

OTHER PUBLICATIONS

[75] Inventors: Gregory A. Demopulos, Mercer Island,
Wash.; Pamela A. Pierce, Tiburon,
Calif.; Jeffrey M. Herz, Mill Creek,
Wash.

[73] Assignee: Omeros Medical Systems, Inc.,
Seattle, Wash.

[*] Notice: The term of this patent shall not extend
beyond the expiration date of Pat. No.
5,820,583.

[21] Appl. No.: 670,706

[22] Filed: Jun. 26, 1996

Knorr, A.M., *American Journal of Cardiology*, "Why is
nisoldipine a specific agent in ischemic left ventricular
dysfunction?" (1995), vol. 75(13):36E-40E (Abstract only).
Pierce, P.A. and Peroutka, S.J., *Regional Anesthesia*, "Dual
Effect of the Serotonin Agonist, Sumatriptan, on Peripheral
Neurogenic Inflammation," (1996), vol. 21(3):219-225.
Zochodne, D.W. and Ho, L.T., *Neurology*, "Sumatriptan
blocks neurogenic inflammation in the peripheral nerve
trunk," (1994), vol. 44:161-163.
Cohen, Barry M. et al., *Intracoronary Cocktail Infusion
during Rotational Ablation: Safety and Efficacy*, Abstract
Presented At Transcatheter Cardiovascular Therapeutics,
Washington D.C. (1 page), Feb. 22-26, 1995.

(List continued on next page.)

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in part of Ser. No. 353,775, Dec. 12, 1994,
abandoned.

[51] Int. Cl.⁶ A61M 31/00
[52] U.S. Cl. 604/49; 604/890.1
[58] Field of Search 604/890.1-892.1,
604/49, 51-55, 265, 266; 128/898; 606/191-192

Primary Examiner—Manuel Mendez

Attorney, Agent, or Firm—Christensen O'Connor, Johnson
& Kindness PLLC

[57] ABSTRACT

A method and solution for perioperatively inhibiting a
variety of pain and inflammation processes resulting from
arthroscopic surgery at a joint. The solution preferably
includes multiple pain and inflammation inhibitory agents in
a physiologic carrier, such as saline or lactated Ringer's
solution. The solution is introduced luminally to continu-
ously irrigate an operative site during an arthroscopic pro-
cedure for preemptive inhibition of pain and inflammation
while avoiding undesirable side effects associated with oral,
intramuscular, subcutaneous or intravenous application of
larger doses of the agents. One preferred solution to inhibit
pain and inflammation includes a serotonin₂ antagonist, a
serotonin₁ antagonist, a histamine antagonist, a serotonin
agonist, a cyclooxygenase inhibitor, a neurokinin,
antagonist, a neurokinin₂ antagonist, a purinoceptor
antagonist, an ATP-sensitive potassium channel opener, a
calcium channel antagonist, a bradykinin₁ antagonist, a
bradykinin₂ antagonist and a μ -opioid agonist.

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

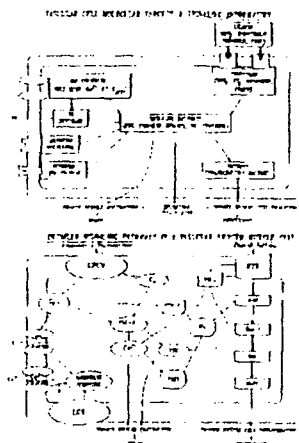
4,504,493 3/1985 Marshall et al.
4,640,912 2/1987 Haugman
4,866,088 9/1989 Maurin et al.

(List continued on next page.)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 126 315 A1 11/1984 European Pat. Off.
0 351 755 A1 1/1990 European Pat. Off.
0 364 266 A2 4/1990 European Pat. Off.
0364266 4/1990 European Pat. Off.
0539886 5/1993 European Pat. Off.
WO 91/04058 4/1991 WIPO
WO 92/04008 3/1992 WIPO
WO 92/06688 4/1992 WIPO

21 Claims, 12 Drawing Sheets





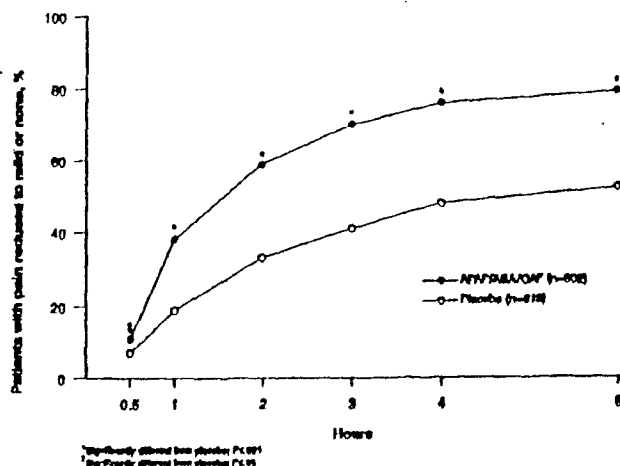
539

544

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/60	AI	(11) International Publication Number: WO 99/03475
		(43) International Publication Date: 28 January 1999 (28.01.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/13328		(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 25 June 1998 (25.06.98)		Published With international search report.
(30) Priority Data: 60/052,426 14 July 1997 (14.07.97) US 09/021,284 10 February 1998 (10.02.98) US		
(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]: 345 Park Avenue, New York, NY 10154 (US).		
(72) Inventors: ARMELLINO, Joseph, J.; 13 East Fox Chase Road, Chester, NJ 07930 (US). KOSLO, Randy, J.; 3 Tindall Trail, West Windsor Township, NJ 08512 (US).		
(74) Agent: ZELLER, Charles, J.; Bristol-Myers Squibb Company, 2 Blachley Road, Stamford, CT 06922 (US).		

(54) Title: USE OF COMPOSITIONS CONTAINING THE COMBINATION OF ACETAMINOPHEN, ASPIRIN AND CAFFEINE TO ALLEVIATE THE PAIN AND SYMPTOMS OF MIGRAINE.



(57) Abstract

The invention provides a safe and economical nonprescription combination of acetaminophen, aspirin and caffeine (APAP/ASA/CAP) for use in treating migraine pain and the cluster of symptoms characteristic of migraine attack, such as nausea, photophobia, phonophobia and functional disabilities. In accordance with the present invention, the use of the APAP/ASA/CAP combination is also effective in aborting the prodrome phase of a migraine attack, prior to the onset of the migraine-associated symptoms, aborting the symptoms of migraine attack prior to the onset of severe, throbbing migraine pain, and aborting migraine pain after a migraine has fully developed. In accordance with the present invention, the efficacy of the APAP/ASA/CAP combination treatment in reducing and eliminating migraine pain is at a parity with the efficacy of sumatriptan, a known, but dissimilar, anti-migraine agent, used at similar dosing regimens. Use of the APAP/ASA/CAP combination composition treatment at the unit dose also advantageously reduces/obviates the need of the migraine sufferer to re-dose or re-medicate at the end of the dosing period in accordance with the present invention.



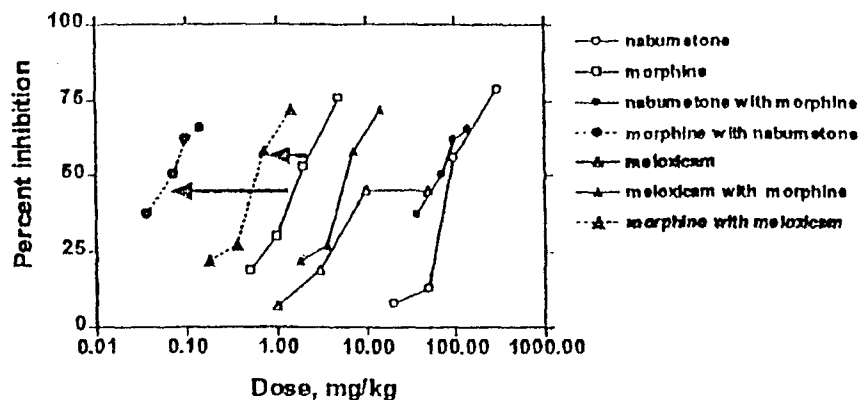
540

545

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61F 2/02, A61K 9/20, 9/28, 9/48, 13/02		A1	(11) International Publication Number: WO 99/13799
			(43) International Publication Date: 25 March 1999 (25.03.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/19516		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 17 September 1998 (17.09.98)		Published With international search report.	
(30) Priority Data: 60/059,195 17 September 1997 (17.09.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): EURO-CELIQUE, S.A. [LU/LU], 122, boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BURCH, Ronald, M. [US/US]; 12A Powder Horn Hill Road, Wilton, CT 06897 (US). GOLDENHEIM, Paul, D. [US/US]; 4 Bald Hill Place, Wilton, CT 06897 (US). SACKLER, Richard, S. [US/US]; 25 Windrose Way, Greenwich, CT 06830 (US).			
(74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson, Davidson & Kappel, LLC, 15th floor, 1140 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).			

(54) Title: SYNERGISTIC ANALGESIC COMBINATION OF OPIOID ANALGESIC AND CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR,



(57) Abstract

The invention relates to the use of a combination of an opioid analgesic together with a COX-2 inhibitor.



US005972916A

541
546**United States Patent** [19][11] **Patent Number:** 5,972,916

Armellino et al.

[45] **Date of Patent:** Oct. 26, 1999

[54] **COMPOSITIONS CONTAINING THE NONPRESCRIPTION COMBINATION OF ACETAMINOPHEN, ASPIRIN AND CAFFEINE TO ALLEVIATE THE PAIN AND SYMPTOMS OF MIGRAINE**

[75] **Inventors:** Joseph Armellino, Chester; Randy Koslo, West Windsor Township, both of N.J.

[73] **Assignee:** Bristol-Myers Squibb Company, New York, N.Y.

[21] **Appl. No.:** 09/021,284

[22] **Filed:** Feb. 10, 1998

Related U.S. Application Data

[60] **Provisional application No.** 60/052,426, Jul. 14, 1997.

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/60; A61K 31/52; A61K 31/165

[52] **U.S. Cl.** 514/165; 514/264; 514/630

[58] **Field of Search** 514/264, 165, 514/630

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,080,287	3/1963	Lewenstein	167/65
4,017,614	4/1977	Wild	424/232
4,585,866	4/1986	Fozard et al.	546/129
4,758,433	7/1988	Johnson et al.	424/195.1
5,273,759	12/1993	Simmons	424/465
5,538,959	7/1996	Mauskop	514/165

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

19502789 A1	8/1996	Germany
5504618	10/1978	Japan
2034533	5/1995	Russian Federation
2101014	1/1998	Russian Federation
277525	2/1993	Sierra Leone
9507082	3/1995	WPO

OTHER PUBLICATIONS

Bosse et al., Treatment of headaches of very different origin, Therapiewoche 38, 3879-3884 (1998).

Physicians' Desk Reference for nonprescription drugs, 1990, p. 530.

Rasmussen, Birthe Krogh, et al., Impact of headache on sickness, absence and utilization of medical services: a Danish population study, Journal of Epidemiology and Community Health, 1992; 46:443-446.

Lipton, Richard B., M.D., Gallup Poll of Migraine Sufferers, Headache Newsletter, Nov. 1995, American Council for Headache Education, Woodbury, N.J. 08096.

Edmeads, John et al., Impact of Migraine and Tension-Type Headache on Life Style, Consulting Behavior, and Medication Use: A Canadian Population Survey, the Canadian Journal of Neurological Sciences, May 1993, vol. 20, No. 2, p. 131-7.

Editorial, Over-the-Counter Medication and the Treatment of Migraine, Headache 1994; 34:547-548.

Stang, Paul E., Ph.D., PA-C, et al., Migraine: Patterns of healthcare use, Neurology, Jun. 1994, 44(Suppl4): S47-S55.

Olesen, J., A review of current drugs for migraine, J. Neurol (1991) 238:S23-S27.

Laska, Eugene M., Ph.D. et al., Caffeine as an Analgesic Adjuvant, JAMA, Apr. 6, 1984; vol. 251, No. 13, p. 1711-18.

Migliardi, Joseph R., MD., et al., Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache, Clinical Pharmacology & Therapeutics, vol. 56, No. 5, p. 576-86.

Rasmussen, Birthe Krogh, et al., Migraine, Epidemiology, Headaches, Chapter 22, p. 169-173, Raven Press, New York, N.Y., 1993.

Solomon, Glen D., M.D., FACP, Therapeutic Advances in Migraine, J. Clin. Pharmacol 1993; 33: 200-209.

RoteListe 1995, p. 256.

Drug Launch, 94: 15622 (Aug. 1986).

Lehmann, Horst, et al., Studies on the Chronic Oral Toxicity of an Analgesic Drug Combination Consisting of Acetylsalicylic Acid, Paracetamol and Caffeine in Rats Including an Electron Microscopical Evaluation of Kidneys, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46(II), 895-905(1996).

G. Haag, Elzack-Oberprechtal; Deutsche Apotheker Zeitung, 1998; pp. 229-234.

Hans-Christoph Diener, Klaus-Ulrich Bühler, Johannes Dichgans, Stefan Geiselhart, Dieter Gerber, Erich Scholz, Tübingen; Arzneimitteltherapie, vol. 6, No. 5, 1988, pp. 156-164.

Primary Examiner—Phyllis G. Spivack

Attorney, Agent, or Firm—Charles J. Zeller; Thomas R. Savitsky

[57]

ABSTRACT

The invention provides a safe and economical nonprescription combination of acetaminophen, aspirin and caffeine (APAP/ASA/CAF) for use in treating migraine pain and the cluster of symptoms characteristic of migraine attack, such as nausea, photophobia, phonophobia and functional disabilities. The use of the APAP/ASA/CAF combination is also effective in aborting the prodrome phase of a migraine attack.

17 Claims, 4 Drawing Sheets

15. Migliardi J R, Armellino J J, Friedman M, Gillings D B, B6eaver W T. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:576-586.
16. Laska E M, Sunshine A, Mueller F, Elvers W B, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984;251:1711-1718.
17. Olesen J. A review of current drugs for migraine. *J. Neurology.* 1991; 238(suppl 1):S23-S27.
18. Solomon G D. Therapeutic advances in migraine. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:200-209.
19. Stewart W F, Lipton R B. Population-based clinical trials in headache. Olesen J, Tfelt-Hansen, P, eds. *Headache Treatment: Trials Methodology and New Drugs*, New York, N.Y.: Raven Press; 1997:65-70.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988;8(suppl 7): 1928.

What is claimed is:

1. A method for treating migraine pain and the cluster of symptoms characteristic of a migraine attack, the symptoms selected from the group consisting of nausea, photophobia, phonophobia and functional disability, comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and one or more of said symptoms characteristic of migraine.
2. The method according to claim 1, wherein two or more of said symptoms characteristic of migraine are reduced or eliminated.
3. The method according to claim 1, wherein said composition is administered in a solid oral dosage form.
4. The method according to claim 3, wherein said dosage form is selected from the group consisting of tablets, pills, caplets and capsules.
5. The method according to claim 1, wherein said composition is administered as a suppository.
6. The method according to claim 4, wherein a single tablet, pill or capsule of said solid dosage form comprises acetaminophen in an amount of from about 200 to about 300 mg; aspirin in an amount of from about 200 to about 300 mg; and caffeine in an amount of about 55 to about 100 mg.
7. The method according to claim 5, wherein said composition comprises acetaminophen in an amount of 250 mg; aspirin in an amount of 250 mg; and caffeine in an amount of 65 mg.
8. The method according to claim 5, wherein two tablets, pills or capsules are administered to the human host about every four to six hours.

9. The method according to claim 7, wherein said composition is not readministered to said subject more frequently than once every six hours.

10. The method according to claim 1, wherein the amount of composition administered is effective to reduce or eliminate the migraine pain and two or more of said symptoms characteristic of migraine.

11. The method according to claim 1, wherein the amount of composition administered is effective to reduce or eliminate the migraine pain and three or more of said symptoms characteristic of migraine.

12. The method according to claim 1, wherein the amount of composition administered is effective to reduce or eliminate the migraine pain and all four of said symptoms characteristic of migraine.

13. A method of aborting a migraine attack, wherein the migraine attack is characterized by any one of the symptoms selected from the group consisting of nausea, photophobia, phonophobia and functional disability, comprising administering to a human subject during the prodrome phase of the migraine attack a migraine abortive effective amount of a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin and caffeine.

14. A method for treating migraine pain and nausea characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and nausea characteristic of a migraine attack.

15. A method for treating migraine pain and photophobia characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and photophobia characteristic of a migraine attack.

16. A method for treating migraine pain and phonophobia characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and phonophobia characteristic of a migraine attack.

17. A method for treating migraine pain and functional disability characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and functional disability characteristic of a migraine attack.

* * * * *

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



543

548

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/52 // (A61K 31/52, 31:405)		A1	(11) International Publication Number: WO 99/01135
			(43) International Publication Date: 14 January 1999 (14.01.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/04176		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 1 July 1998 (01.07.98)		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(30) Priority Data: 9714081.8 3 July 1997 (03.07.97) GB 9718270.3 28 August 1997 (28.08.97) GB			
(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).			
(71) Applicant (for all designated States except GB US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HARDING, Valerie, Denise [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). BILLOTTE, Anne [FR/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).			
(74) Agents: RUDDOCK, Keith, Stephen et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ELETRIPTAN HEMISULPHATE AND CAFFEINE			
(57) Abstract The present invention provides an aqueous pharmaceutical composition comprising from 5 to 200 mg/ml of eletriptan hemisulphate and from 0.5 to 2.0 % weight/volume of caffeine.			

544 545

-14-

CLAIMS

1. An aqueous pharmaceutical composition comprising from 5 to 200 mg/ml of eletriptan hemisulphate and from 0.5 to 2.0% weight/volume of
5 caffeine.
2. A composition as claimed in claim 1 comprising from 40 to 160mg/ml of eletriptan hemisulphate.
3. A composition as claimed in claim 1 or 2 comprising from 60 to 120 mg/ml of eletriptan hemisulphate.
- 10 4. A composition as claimed in any one of the preceding claims comprising from 1.0 to 2.0% weight/volume of caffeine.
5. A composition as claimed in any one of the preceding claims further comprising an anti-oxidant.
6. A composition as claimed in claim 5 wherein the anti-oxidant is
15 citric acid.
7. A composition as claimed in claim 6 wherein up to and including 1.0% weight/volume of citric acid is present.
8. A composition as claimed in claim 7 wherein from 0.2 to 0.4% weight/volume of citric acid is present.
- 20 9. A composition as claimed in claim 5 wherein the anti-oxidant is ascorbic acid.
10. A composition as claimed in any one of the preceding claims further comprising ethanol.
11. A composition as claimed in claim 10 wherein up to and including
25 20.0% weight/volume of ethanol is present.
12. A composition as claimed in claim 11 wherein from 2.0 to 10.0% weight/volume of ethanol is present.
13. A composition as claimed in claim 12 wherein from 2.0 to 6.0% weight/volume of ethanol is present.
- 30 14. A composition as claimed in any preceding claim that is buffered to a pH of from 4.0 to 9.0.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau545
550

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 277/02, 275/02, 307/02, 333/04 A61K 31/33, C07C 305/18, 307/02		A3	(11) International Publication Number: WO 95/00501 (43) International Publication Date: 5 January 1995 (05.01.95)
(21) International Application Number: PCT/CA94/00318 (22) International Filing Date: 9 June 1994 (09.06.94) (30) Priority Data: 082,196 24 June 1993 (24.06.93) US 179,467 10 January 1994 (10.01.94) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 179,467 (CIP) Filed on 10 January 1994 (10.01.94) (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK FROSST CANADA INC. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9H 3L1 (CA). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DUCHARME, Yves [CA/CA]; 4501 Kensington, Montreal, Quebec H4B 2W6 (CA). GAUTHIER, Jacques, Yves [CA/CA]; Apartment 2, 540 Odette Olinpy, Laval, Quebec H7N 5Z4 (CA). PRASIT, Petpiboon [CA/CA]; 177 Argyle Drive, Kirkland, Quebec H9H 5A6 (CA). LEBLANC, Yves [CA/CA]; 8 Lafford, Kirkland, Quebec H9J 3Y3 (CA). WANG, Zhaoyin		[CA/CA]; 13199 Edison Crescent, Pierrefonds, Quebec H8Z 1Y5 (CA). L'EGIER, Serge [CA/CA]; 51 Lamarche, Dollard des Ormeaux, Quebec H9B 3E5 (CA). THIÉRIEN, Michel [CA/CA]; 944 21st Avenue, Laval, Quebec H7R 2R2 (CA). (74) Agent: MURPHY, Kevin, P.: Swabey, Ogilvy, Renault, Suite 800, 1001 de Maisonneuve Boulevard West, Montreal, Quebec H3A 3C8 (CA). (81) Designated States: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments. (88) Date of publication of the international search report: 13 April 1995 (13.04.95)	
(54) Title: PHENYL HETEROCYCLES AS CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS			
(57) Abstract The invention encompasses the novel compound of formula (I) useful in the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases. The invention also encompasses certain pharmaceutical compositions for treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases comprising compounds of formula (I).		(I)	

Proprietary Name Search Results from "OTC" table for query on "excedrin."

546 554

App/No	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
020802	Yes	ACETAMINOPHEN; ASPIRIN; CAFFEINE	Tablet; Oral	250MG;250MG;65MG	EXCEDRIN (MIGRAINE)	BRISTOL MYERS

Search results from the "OTC" table for query on "020802."

Active Ingredient:	ACETAMINOPHEN; ASPIRIN; CAFFEINE
Dosage Form;Route:	Tablet; Oral
Proprietary Name	EXCEDRIN (MIGRAINE)
Applicant:	BRISTOL MYERS
Strength:	250MG;250MG;65MG
Application Number:	020802
Product Number:	001
Approval Date:	JAN 14, 1998
Reference Listed Drug:	Yes
RX/OTC/DISCN:	OTC
Patent and Exclusivity Info for this product:	Click Here

Patent and Exclusivity Search Results from query on 020802 001.

Patent Data

App/No	Prod No	Parent No	Patent Expiration	Use Code
020802	001	4943565	JUL 24,2007	
020802	001	5972916	JUL 14,2017	U-296

TRATAMIENTO DE CEFALEA

La cefalea es uno de los dolores más comunes experimentado por el ser humano. Su intensidad más frecuente va de leve a moderada, el paciente en algunas oportunidades coexiste con su dolor, pero en otras es muy severo. Es responsable del 3-5% de los pacientes en la práctica primaria. Un porcentaje mayoritario las cefaleas son de causa psicógena, un mínimo porcentaje que es mucho menor al 10%, pueden corresponder a causa orgánica.

La terapia efectiva combina empatía, atención afectuosa, junto a una buena anamnesis y un examen físico (especial atención al examen neurológico), algunos pacientes suelen estar asustados y preocupados por la causa que produce este dolor. Las expectativas del paciente con relación a la efectividad de la terapia y la expectativa de encontrar alivio definitivo, hay que volverlo a la realidad y explicar con cautela que en la mayoría de los casos lograremos probablemente un alivio significativo.

*Servicio de Medicina Interna
Hospital Gmo. Grant B., Concepción*

I. Cefaleas leves a moderadas

Muchos dolores leves responden bien a los AINES o analgésicos como el acetaminofeno, en pacientes con úlcera gástrica o gastritis pueden ser indicados AINES y en especial inhibidores de la COX-2 Meloxicam (Mobex, Zix), pues de esta manera obviamos el efecto sobre la mucosa gástrica que tienen los tradicionales inhibidores de la COX-1.

Si no hay respuesta pueden ser usados en mezcla con codeína. El repetido uso de estas mezclas, puede producir dependencia o cefalea de rebote. Para cefalea más severas esa combinación de drogas a menudo combinadas con cafeína suelen ser efectivas si su uso es intermitente y controlada.

I. Migraña aguda o jaqueca

Es un tipo de cefalea vascular que se presenta en forma recurrente, puede estar precedida de síntomas como fotofobia, alteraciones del ánimo, del olfato, etc. Se acompañan con frecuencia de náuseas y vómitos. La neurobiología de la migraña y sitios de acción de los diferentes agentes no está del todo definido. La migraña es producida por inflamación de los vasos sanguíneos de la duramadre, la inflamación resulta de las salidas de neuropéptidos, los que van a producir intensa vasodilatación y extravasación hacia las paredes de los vasos distendidos con transmisión del dolor vía ganglio trigémino.

Manejo de la Migraña:

1. Tratar de identificar las causas que gatillan la migraña, probablemente estrés, ansiedad, factores hormonales (menstruaciones, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo), dieta (chocolates, queso, vino tinto, cerveza...), olores fuertes, perfumes, cigarrillo.
2. **Analgésicos:**

548
553

La migraña leve a moderada puede ser manejada efectivamente con analgésicos comunes tipo acetaminofeno o aspirinas y cafeína.

3. Derivados del Ergot

La Ergotamina es conocida, utilizada y se encuentra en varios preparados con frecuencia con antinauseosos como cafeína.

Los efectos colaterales no deseados de la Ergotamina incluye parestesias, contracciones musculares, claudicación dedos fríos, esas reacciones deben alertar al médico ya que el vasoespasmo periférico es potencialmente peligroso.

La Ergotamina es un vasoconstrictor poderoso y en raros casos puede producir vasoespasmo permanente irreversible resultando en gangrena de los dedos. Está contraindicado en pacientes con enfermedad vascular periférico, insuficiencia coronaria, tromboflebitis e hipertensión, en la mujer durante el embarazo y la lactancia y en edad avanzada.

La Ergotamina oral es fácil de usar pero puede producir náuseas y es pobremente absorbida. Las formulaciones sublinguales también pueden producir náuseas, pero son mejor absorbidas, existen en forma de supositorios (U.S.A.). Puede ser administrada durante el ataque o en el período del aura.

4. Dihidroergotamina DHE

Es químicamente similar pero difiere farmacológicamente, tiene menos efecto vasoconstrictor arterial, lo que la hace más segura que la Ergotamina.

Se encuentra disponible sólo en forma inyectable 1mg/ml para administración IM o EV.

Metoclopramida puede ser administrada media hora antes con la finalidad de evitar las náuseas 10 mg IM o EV.

Cuando se usan EV pueden ser dadas juntas, lentamente vía heparinizada para evitar flebitis.

Antidopaminérgicos con acción antieméticos, Clorpromazina puede ser usados en urgencia 25 mg EV o 5-10 mg. EV. Puede causar hipotensión, sedación y pueden desencadenar convulsiones y distonias musculares.

5. Sumatriptan (Liotrex oral 100 mg., Vectax ampolla de 6 mg. oral 100 mg.) Ha llegado a ser la droga de elección para la migraña.

Se encuentra disponible en forma subcutánea 6 mg en 0.5 ml. y la forma oral de 25-50 mg. por tableta. Con Sumatriptan SC se alivia la cefalea y los síntomas asociados, náusea fotofobia, letargo generalmente en 10-30 minutos. Si no se obtiene alivio una segunda dosis puede ser administrada después de una hora. Lo máximo recomendado es 2 inyecciones en 24 hrs. La forma oral es recomendada dosis inicial de 25-50 mg. una segunda dosis dos horas después, máximo 300 mg. al día.

Por su acción vasoconstrictora debe prescribirse con precaución, contraindicado en pacientes con

549 559
enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, antecedentes AVC, epilepsia, embarazo. El paciente debe ser vigilado especialmente al usar por primera vez. Controlar el ejercicio por el riesgo de enfermedad coronaria no conocida (postmenopausia, fumadores, obesidad, diabetes...). Se ha reportado efecto tóxico sobre la retina cuando se usa a largo plazo. En un estudio hecho en mujeres en edades de 33-62 años sin antecedentes de isquemia, ni factores condicionantes, estudiadas por emisión de positrones no se encontró cambios en la perfusión miocárdica global ni regional.

En estudios con dosis nasal de 5, 10, 20 mg. de Sumatriptan este fue bien tolerado, efectivo, no produjo problema nasal, sólo leves alteraciones del gusto (se usó 3 veces al día por 4 días).

Mecanismo de acción: Alivia el dolor de la migraña por inhibición de la transmisión del dolor desde las ramas periféricas del trigémino a los vasos sanguíneos cerebrales y duramadre. Su acción es agonista (estimulador) de los receptores de serotonina presináptico (5HT1D), los que están presentes en los vasos sanguíneos incluyendo la duramadre. La activación de este receptor por Sumatriptan causa vasoconstricción e inhibe la salida de neuropéptidos inflamatorios relacionados con el dolor como sustancia P y otros que controlan la fuente del dolor en la migraña.

Nuevos derivados como el Zolmitriptan atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan sobre los receptores en el núcleo del nervio trigémino, en la médula en el cordón cervical superior lo que da además del bloqueo central un bloqueo periférico. Naratriptan es otra de las nuevas drogas aprobada en Europa, (en los EE.UU. en la última etapa de los trabajos clínicos).

Butorphanol.

Transnasal Butorphanol (Stadol NS) es un potente analgésico que puede aliviar el dolor en la migraña, su uso es limitado a dos inhalaciones por semana, puede producir efectos no deseados y dependencia, los pacientes con frecuencia experimentan disforia desagradable. El dispensador provee 14 dosis, razón por la cual requiere un control estricto por parte del médico.

Valproato de Sodio.

Suprime la inflamación neurogénica y atenúa la neurotransmisión. Altera los niveles excitatorios e inhibitorios de los neurotransmisores. Dosis diaria de 500 mg.

- Migraña en algunas condiciones especiales

- **Embarazo:** Los antiyaquecosos atraviesan la barrera placentaria y pueden dañar el feto. El acetaminofeno es considerado seguro pero su eficacia es usualmente escasa. Meperidine (Demerol) puede ser considerado en último término, con bastante precaución. Generalmente las jaquecas disminuyen en el último trimestre.
- **La depresión** puede complicar una migraña y hace más difícil de tratar. El Divalproato de Sodio suele ser efectivo en jaqueca con desorden bipolar, también es efectivo en ataques de pánico con migraña. Las benzodiazepinas no son recomendables por la probable dependencia.

- Profilaxis de Migraña

Debe ser considerada en aquellos pacientes que tienen 2-3 ataques en el mes o en aquellos que tienen 1 ataque pero prolongado. La profilaxis puede ser necesaria 6-9 meses e incluso, en forma definitiva.

Los principales agentes utilizados son los Beta bloqueadores adrenérgicos Propanolol, Atenolol... (excepto asmáticos, insuficiencia cardíaca, diabetes). En un estudio controlado se demostró una reducción de migraña en relación con placebo de 76%.

Bloqueadores de los canales del Calcio Nifedipino Diltiazem... Vasodilatadores, Flunarizina.

Antidepresivos: Entre ellos la Amitriptilina, Fluoxetina. Tienen bastantes efectos colaterales por lo tanto, es reservada para cuando no podemos usar algunas de las enunciadas.

III. Cefaleas agrupadas o Migraña Cluster

Son cefaleas que evolucionan en forma periódica, períodos que pueden durar semanas, el paciente presenta por lo menos un episodio diario, generalmente de instalación brusca sin prodromos. Aunque es de tipo vascular predomina en hombres entre la tercera y sexta década de la vida.

Esta forma severa de dolor de cabeza es muy difícil de tratar. Múltiples indicaciones terapéuticas se pueden necesitar por lo tanto, lo más importante, y hay que poner mayor énfasis, es en la prevención. Ergotamina sublingüal, DHE parenteral, Sumatriptan subcutáneo.

Inhalación de oxígeno al 100%, 7 litros por minuto por 20 minutos y repetir después de 5 minutos de descanso.

Profilaxis, evitar factores que gatillan el síntoma, entre las terapias empleadas está el Verapamilo 120-180 mg/día, Litio 300-900 mg., 60 mg. de Prednisona e ir disminuyendo. La Lidocaína en spray nasal también se ha descrito ser efectiva.

IV. Cefalea tensional

Este dolor es usualmente de menor intensidad que la jaqueca o migraña y con frecuencia, los pacientes se automedican. Esta cefalea generalmente se acompaña de dolor de cuello, hombros, con contractura muscular.

V. Cefalea crónica diaria

Este grupo de pacientes debe ser derivado a un centro de especialidad, especialmente pensando en usar DHE durante las primeras 24 hrs. Metoclopramida 10 mg. EV por 2-3 dosis: DHE se mantiene durante 2-3 días hasta que remita el dolor. Analgésicos como el Ketorolaco o AINEs como Naproxen 500 mg. dos veces al día o Meloxicam, 20 mg.

Terapia de apoyo no farmacológicas

Explorar las causas que desencadenan el dolor de cabeza, ambiente psicosocial que rodea al

paciente. En ocasiones es necesario aconsejar apoyo con sesiones tendientes a mejorar su relación con el entorno.

Terapias físicas, especialmente aquellas dedicadas a la relajación, en general, cualquier tipo de actividad física va a tener un efecto positivo sobre el dolor, especialmente cuando se incorpora como un hábito de vida.

Es importante un cambio en el estilo de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lewis PJ Neurology 1997 48 (6) 1542-50.
2. Mathew NT Neurol Clin. 1997; 15:61-83.
3. Goadsby PJ Neurol Clin 1997; 15 (1):27-42.
4. MLTfeld-Hansen P Neurol Clin 1997; 15: 153-165.
5. Diamond S., Diamond MI. Postgrad Med. 1997; 10: 169-172.

Anterior

552 557

Nuevas entidades moleculares que recibieron una revisión prioritaria por parte de la FDA

Abacavir sulfato (Ziagen, Glaxo Wellcome), un nucleosido inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento oral de infección por HIV.

Capecitabine (Xeloda, Roche), un carbamato de fluoropirimidina para el tratamiento de la metastasis refractaria del cáncer de mama.

Celecoxib (Celebrex, Searle, conjuntamente con Pfizer), un inhibidor oral de la ciclooxigenasa tipo 2 para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

Efavirenz (Sustiva, DuPont), un no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento oral de infección por HIV.

Eptifibatide (Integrilin, COR Therapeutics, conjuntamente con Schering-Plough), una glicoproteína antagonista de los receptores IIb/IIIa para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

Fomivirsén sódico (Vitravene, Isis), un **antisense compound** administrado por inyección intravítrea para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus.

Leflunomida (Arava, Hoechst Marion Roussel), un inhibidor oral de la síntesis de pirimidina, para **relieve** los signos y síntomas de la artritis reumatoide y retardar los daños.

Lepirudina (Refludan, Hoechst Marion Roussel), un análogo de la hirudina para la anticoagulación en pacientes con trombocitopenia heparino-inducida y enfermedad tromboembólica.

Rifapentina (Priftin, Hoechst Marion Roussel), un antibacteriano oral para el tratamiento de tuberculosis.

Sacrosidasa (Sucraid, Orphan Medical), terapia oral de remplazamiento para la deficiencia de sucrosa en pacientes con deficiencia sucrosa-isomaltosa congénita.

Sildenafil citrato (Viagra, Pfizer), un inhibidor oral de la fosfodiesterasa tipo 5 para el tratamiento de la disfunción erectil.

Technetium Tc 99m apcitide (AcuTect, Diatide), uso en la visualización de trombosis venosa aguda de las extremidades inferiores.

Talidomida (Thalomid, Celgene), un inhibidor del factor necrótico tumoral alfa (TNF- α) para el tratamiento de manifestaciones cutáneas de eritema nodoso leproso.

Tirotropin alfa (Thyrogen, Genzyme, conjuntamente con Knoll), para pruebas de seguimiento en pacientes con cáncer de tiroides.

Tirofiban hidrócloruro (Aggrastat, Merck), una glicoproteína antagonista de los receptores IIb/IIIa para el tratamiento de el síndrome agudo coronario.

553 558

Valrubicin (Valstar, Anthra), un análogo de antraciclina lipofílica para el tratamiento intravesical de carcinoma BCG-refractario in situ de la vejiga urinaria.

Nuevas entidades moleculares que recibieron una revisión estándar por parte de la FDA

Brinzolamida (Azopt, Alcon), un inhibidor de la anhidrasa carbónica, tópico, para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma.

Candesartan cilexetil (Atacand, Astra), un antagonista de los receptores de la angiotensina II para el tratamiento de la hipertensión.

Citalopram hidrobromide (Celexa, Forest), un inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina para el tratamiento de la Depresión.

Loteprednol etabonate (Lotemax, Bausch & Lomb), un corticosteroide tópico para el tratamiento de la inflamación posterior a cirugía ocular y para el tratamiento de otras condiciones inflamatorias oculares.

Modafinil (Provigil, Cephalon), un agente oral para incrementar el tiempo de vigilia en pacientes con narcolepsia.

Montelukast sódico (Singulair, Merck), un antagonista de los receptores de los leucotrienos D4 para el tratamiento profiláctico y crónico de asma en pacientes mayores de 6 años.

Naratriptan hidrocloreto (Amerge, Glaxo Wellcome), un agonista de los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} para el tratamiento de ataques de migraña.

Paricalcitol (Zemlar, Abbott), un análogo de la vitamina D para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con falla renal crónica.

Risedronate sódico (Actonel, Procter & Gamble, conjuntamente con Hoechst Marion Roussel), un bisfosfonato oral para el tratamiento de la enfermedad de Paget en hueso.

Rizatriptan benzoato (Maxalt, Merck), un agonista de los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} para el tratamiento de ataques de migraña.

Sevelamer hidrocloreto (RenaGel, Geltex and Genzyme), un agente oral para reducir los niveles de fósforo en suero en pacientes con hemodiálisis.

Telmisartan (Micardis, Boehringer Ingelheim), un antagonista oral de los receptores de la angiotensina II para el tratamiento de hipertensión.

Tolcapone (Tasmar, Roche), un inhibidor oral de catecol-O-metiltransferasa, para utilizarse conjuntamente con levodopa y carbidopa en la enfermedad de Parkinson.

SS
SSA

Tolterodine tartrato (Detrol, Pharmacia & Upjohn), un antagonista de los receptores muscarínicos para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

Biologicos (excluyendo diagnósticos):

Antitimocito globulina, conejo (Thymoglobulin, SangStat), un anticuerpo policlonal para el tratamiento de rechazo de trasplantes renales.

Basiliximab (Simulect, Novartis), un anticuerpo monoclonal quimerico para la prevención de rechazo agudo en trasplantes renales.

Toxoides diftéricos y tetánicos, y vacuna adsorbida pertussis (Certiva, North American Vaccine and Abbott), para inmunización de infantes y niños.

Etanercept (Enbrel, Immunex, comarketed by Wyeth-Ayerst), el cual actúa modulando la respuesta inmune TNF-alfa-inducida y la respuesta inflamatoria, para el tratamiento de artritis reumatoide de moderada a severa.

Infliximab (Remicade, Centocor), un anticuerpo monoclonal quimerico que neutraliza la actividad de TNF-alfa, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Vacuna para la enfermedad de Lyme (Lymerix, SmithKline Beecham), para la inmunización contra la enfermedad de Lyme en pacientes de 15 a 70 años de edad.

Palivizumab (Synagis, MedImmune), un anticuerpo monoclonal humanizado para la prevención de serias enfermedades de vías respiratorias inferiores causadas por virus sincicial respiratorio en infantes de alto riesgo.

Vacuna Rotavirus, oral (RotaShield, Wyeth Ayerst), para la prevención de gastroenteritis por rotavirus.

Trastuzumab (Herceptin, Genentech), un anticuerpo monoclonal humanizado para el tratamiento de metastasis en cáncer de mama en mujeres que sus tumores expresen factor de crecimiento HER2.

Fuente:

1998 Drug and Biological Approvals

Am J Health Syst Pharm, Volume 56(5).March 1, 1999.412

[Regresar](#)

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

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

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 00 039 187

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Apoderado: CARLOS R. OLARTE

Título de la nueva creación o denominación del signo:

"TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA QUE COMPRENDE LA ADMINISTRACIÓN DE UN RECEPTOR 5HT1, CAFEÍNA Y UN INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2"

Gaceta: 519 de 29/08/2002, Página 227 – Número de Publicación 664

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR

Nombre: (1) Tecnoquímicas S.A.
(2) Lafrancol S.A.

Dirección: (1) Calle 23 No. 7-39
(2) Diag. 107 No. 36-45

Teléfono: (1) (092) 882.55.55
(2) 622.04.66

Fax: (1) (092) 883.88.59
(2) 236.55.34

Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Número: (1) 890 300 466-5
(2) 890 301 463 -8

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: José Luis Reyes Villamizar

Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205

Teléfono: 621.26.31

Fax: 621.25.42

E-mail: jlreyesv@colomsat.net.co

Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 79'152.473 de Usaquén
TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Titulo II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) y 21 (los segundos usos no son susceptibles de ser patentados).

Justificación: Una composición farmacéutica que comprende un agonista de receptores 5HT1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e inhibidores de la COX-2, carece de nivel inventivo en la medida en que todos y cada uno de los componentes pertenecen al estado de la técnica y existen publicaciones anteriores a la fecha de prioridad que revelan: 1) la posibilidad de utilizar agonistas 5HT1 como mecanismo de acción para tratar el dolor; b) el empleo de agonistas 5HT1 en combinación con inhibidores de la COX-2; c) utilización y aplicación de inhibidores de la COX-2, en particular rofecoxib, para tratar inflamaciones o dolores en formulaciones farmacéuticas. En consecuencia, es predecible para una persona versada en la materia, el efecto sinérgico que se puede lograr por medio de la combinación de cada uno de los componentes mencionados, para el tratamiento o prevención de la migraña.

556

56+

5

Comprobante de pago No. 02 78 957
02 78 958 (Oposición) Fecha

26-NOV-02 02 78 959 (Prórroga) Fecha
02 78 961

6 Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición

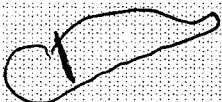
☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

☒ 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: 

C.C. 79.152.473 T.P. 44655

557 562
Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 00-039-187

TÍTULO SOLICITADO: "Terapia para el tratamiento de la migraña que comprende la administración de un receptor 5HT1, cafeína y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2".

PUBLICACIÓN: Gaceta 519 de 29-08-2002, número de publicación 664

SOLICITANTE: Pfizer Products Inc.

APODERADO: Carlos R. Olarte

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 las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **LAFRANCOL 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 00-039-187, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, reivindica una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán, y cafeína con un inhibidor de la ciclooxigenasa correspondiente a Rofecoxib o a otros principios activos pertenecientes a esta categoría farmacológica.

2.1 Carencia de nivel inventivo de la composición

La composición reivindicada pretende, mediante la administración conjunta o separada de los agonistas de receptores 5HT₁, los inhibidores COX-2 preferidos y la cafeína, lograr un efecto terapéutico mejorado que aquel que se obtendría mediante la administración individual de cada componente en el tratamiento de la migraña.

El propio solicitante admite el amplio conocimiento individual de los componentes¹; sin embargo, cabe preguntarse ¿la combinación pretendida es producto de la conjugación ingeniosa e inesperada de los componentes, de tal suerte que el resultado obtenido cumpla con el requisito exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000?, o por el contrario es una asociación predecible y obvia de compuestos conocidos para lograr efectos mejorados a los existentes actualmente para tratar la cefalea migrañosa?

En virtud de los argumentos que se expondrán a lo largo de este escrito, se demostrará que la combinación de los principios activos mencionados en las reivindicaciones para tratar la migraña –es decir, receptores de 5HT₁, cafeína e inhibidores de la ciclooxigenasa-2-, es obvia para un experto en química farmacéutica, en la medida en que la conjunción de dichos componentes produciría un efecto mejorado al que se lograría mediante la administración individual de cada uno de ellos. De igual manera, se demostrará que:

1. Los agonistas 5HT₁ como eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad, al igual que su aplicación, y su presencia en formulaciones farmacéuticas para tratar el dolor producido por la migraña.
2. Los agonistas 5HT₁ eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán pueden emplearse en combinación con inhibidores de la COX-2.
3. El inhibidor de la COX-2 (correspondiente a Rofecoxib y otros principios activos de la misma familia farmacológica) que forma parte de la composición reivindicada, ha sido revelado con anterioridad a la fecha de prioridad, al igual que su aplicación, mecanismos de acción para tratar la inflamación y el dolor, y su presencia en formulaciones farmacéuticas para tales fines.
4. La cafeína es conocida y ha sido combinada en múltiples ocasiones con otros principios activos para potenciar efectos y tratar la migraña.

Los agonistas 5HT₁ como eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y Naratriptan, pertenecen al estado de la técnica; al presente escrito se adjunta copia digital de cada uno de ellos tomada del Index Merck.

¹ Conocimiento que puede comprobarse en cualquier edición anterior a la fecha de prioridad en obras de consulta común, como el Merck Index.

55
564

Así mismo, el Rofecoxib ha sido utilizado comúnmente para tratar enfermedades mediadas por la COX-2 y se encuentra en el estado de la técnica desde la publicación de la solicitud PCT WO 95/00501 del 5 de enero de 1995. En efecto, al publicarse la aludida solicitud (copia anexa), la sustancia conocida como Rofecoxib quedó a disposición y se hizo accesible al público.

De acuerdo con las anteriores consideraciones, es necesario ahora evaluar el nivel inventivo involucrado en la formulación separada o combinada, de agonistas de receptores 5HT₁, inhibidores de la COX-2 y cafeína en una composición farmacéutica para tratar la migraña.

Como se dijo, el propio solicitante admite en los documentos que cita como referencia, el conocimiento de la combinación de agonistas de receptores 5HT₁ con cafeína y con un inhibidor de la COX-2 en composiciones farmacéuticas como las reveladas en la presente solicitud. Conocida la compatibilidad de los compuestos y la posibilidad de combinación, no existe desde ahora aporte técnico alguno en formularlos en una composición farmacéutica. Una persona versada en la materia, conociendo los principios activos mencionados, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y obtener un efecto mejorado que aquél que produciría la administración separada de éstos. Es evidente que en este caso los componentes eran conocidos con anterioridad y no se logra una combinación de sustancias con efectos impredecibles

Como demostración adicional de lo expuesto, llamo la atención del despacho hacia los siguientes documentos, todos ellos anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud (30 de junio de 1999), en los cuales se revela lo siguiente:

- Patente de los Estados Unidos US 5,872,145 de 16 de febrero de 1999: revela una composición y un método para tratar la migraña, que comprende administrar simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista 5HT₁ con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antiinflamatorio no esteroide (NSAIDs o AINEs) de larga acción.

Si se considera que los inhibidores de la COX-2 – incluyendo Rofecoxib - están comprendidos en la categoría de los NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, es claro que su empleo combinado con agonistas de receptores 5HT₁ se revela de manera general en esta publicación, en la cual, además, el agonista de receptores 5HT₁ preferido es sumatriptán. De igual manera hago notar, que el efecto pretendido por esta composición es el mismo que al parecer pretende el solicitante: potenciar la acción de los medicamentos para tratar la migraña.

500
SGS

- Publicación PCT/WO 97/33579 del **16 de septiembre de 1997**: revela composiciones farmacéuticas para administración oral o intranasal de receptores 5HT₁ y agentes que incrementan la absorción, incluyendo en la primera categoría sumatriptán y naratriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables, para administración separada, secuencial o simultánea en el tratamiento de la cefalea y la migraña. Esta publicación reitera el conocimiento individual de composiciones que contienen agonistas de receptores 5HT₁ para tratar la migraña, y la posibilidad de que dichos agonistas sean formulados en combinación con otros principios activos.
- Publicación PCT/WO 98/15275 del **16 de abril de 1998**: describe un método y un tratamiento efectivo para tratar la migraña, que supone administrar un agente agonista del receptor 5HT₁ (Sumatriptan -antimigrañoso) en combinación con un agente bloqueador de receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato), como el Dextrometorfano el cual es sugerido en una cantidad capaz de potenciar la acción, junto con otro principio activo como la Cafeína o algún antiemético.
- Patente de los Estados Unidos US 5,860,950 de **19 de enero de 1999**: Revela un método y una solución que combina varios principios activos para inhibir el dolor y la inflamación causados por cirugías artroscópicas. En esta composición los agentes inhibidores de dolor / inflamación se seleccionan, entre otros, del grupo consistente en antagonistas o agonistas de receptores de la serotonina, en especial sumatriptán, en combinación, entre otras sustancias, con inhibidores de la ciclooxigenasa. Si bien, no se menciona que dicha combinación sea usada en el tratamiento de la migraña, queda claro que ya se revelaban combinaciones de agonistas 5HT-1 con inhibidores de la COX-2.
- Las publicación PCT/WO 99/03475 del **28 de enero de 1999** y US 5,972,916 del **26 de octubre de 1999**²: Describen el uso de composiciones que contienen cafeína dentro de sus combinaciones para tratar el dolor y los síntomas causados por la migraña. Aunque es claro que las combinaciones reveladas emplean analgésicos diferentes a los inhibidores de COX-2, no lo es menos que las mismas son una demostración de la existencia de formulaciones farmacéuticas que reiteran la posibilidad de combinar la cafeína con otros principios activos para obtener efectos mejorados en el tratamiento de la migraña, razón por la cual carece de nivel inventivo su utilización según lo planteado en la materia reivindicatoria de la solicitud en cuestión.

² Documento con fecha posterior a la reportada en la prioridad reivindicada, pero adecuada para ilustrar que para el momento de la presentación de dicha prioridad, ya había estudios relacionados con la utilización de la cafeína en composiciones farmacéuticas para lograr efectos mejorados en el tratamiento de la migraña.

- Publicación WO 99/01135 del 14 de enero de 1999: se refiere a una composición que contiene Eletriptan hemisulfato (agonista 5HT-1) y cafeína entre un 0.5 y 2.0% para tratar la migraña.
- Publicación PCT/WO 99/13799 del 25 de marzo de 1999: revela una composición analgésica sinérgica que combina analgésicos opioides e inhibidores de la COX-2.

De igual manera, hago notar que existen otras publicaciones -anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud-, que reconocen la efectividad de la cafeína en el tratamiento de la migraña como el documento titulado "*Tratamiento de la cefalea*"³ el cual expresa que las cefaleas leves y moderadas responden a un tratamiento en el cual se utilizan los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y analgésicos como el acetaminofeno. De no haber una respuesta adecuada por parte del paciente a ese tipo de tratamiento, y para casos en los cuales la cefalea es más severa, se combinan ese tipo de principios con cafeína para lograr un efecto mejorado. De igual manera, la migraña leve a moderada puede ser manejada efectivamente con analgésicos comunes y cafeína. (Subrayado y negrilla fuera del texto). Adicionalmente, el artículo "*Tratamiento de la migraña*"⁴ establece que como criterio general de primera indicación para tratar la cefalea, es útil y conveniente asociar la cafeína con un analgésico para potenciar su acción antiálgica.

El EXCEDRIN utilizado para el tratamiento de la migraña, está compuesto por ACETAMINOFEN, ASPIRINA Y CAFEÍNA y se encuentra aprobado por FDA desde el 14 de Junio de 1998 (copia anexa), fecha anterior a la presentación de la prioridad de la solicitud en cuestión. Queda entonces demostrado que ya existía la posibilidad de hacer combinaciones con la presencia de cafeína para lograr resultados mejorados en el tratamiento de la cefalea. De igual manera, como ejemplo se pueden citar el CAFERGOT® utilizado para tratar ataques de jaqueca, que contiene 1mg de tartrato de ergotamina y 100mg de cafeína⁵, lo cual constituye grandes cantidades de ésta última para lograr el efecto deseado.

En distintas publicaciones científicas se sugiere el uso de la cafeína en combinación con otros fármacos ya que la cafeína provoca una disminución del flujo sanguíneo cerebral por vasoconstricción, aliviando así las cefaleas. Lo anterior, permitiría comprender el motivo por el cual en dichas composiciones se sugiere la presencia de cafeína.

³ Revista de Medicina Interna. "Tratamiento de Cefalea". Servicio de Medicina Interna, Hospital Gmo, Grant B., Concepción- Chile. Vol. 1 N° 3 Año 1997. pág 1 a 5.

⁴ TITUS, f. Revista Neurológica. 1997. págs. 296.

⁵ DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. Edición 25, Colombia 1997, página 331.

En conclusión y por todos los argumentos anteriormente expuestos, es evidente la carencia de nivel inventivo de las composiciones reivindicadas en virtud de lo revelado en las publicaciones referidas en el presente escrito que son anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud, del conocimiento de sus efectos y mecanismos de acción, y la posible utilidad sinérgica de la combinación. Una persona versada en química farmacéutica de acuerdo con los documentos citados, su bibliografía y las técnicas disponibles en el estado de la técnica, puede realizar una yuxtaposición de los principios y materiales conocidos, carente por completo de nivel inventivo a la luz del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

2.2. Las dosis reveladas en la solicitud colombiana se derivan de manera evidente del estado de la técnica

La reivindicación 12 de la solicitud colombiana pretende proteger un método en el que el agonista del receptor 5HT1 se administra en una cantidad de aproximadamente 0.05mg a aproximadamente 100mg al día, la cafeína se administra en una cantidad de aproximadamente 15mg a aproximadamente 200mg al día, y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300mg al día.

Hago notar que existen numerosas formulaciones farmacéuticas en el mercado que contienen receptores 5HT1 o cafeína o inhibidores de ciclooxigenasa-2, en los rangos de dosis preferidos por solicitud colombiana.

Por ejemplo el IMIGRAN se presenta en tabletas de 100mg y de 50mg de sumatriptan que es uno de los receptores 5HT1 seleccionados en la solicitud; el ERGOBEN que contiene citrato de cafeína en 100mg; y por último VIOXX que contiene entre 12.5 y 25mg de Rofecoxib. Los rangos de dosis de principio activo que contiene una formulación farmacéutica, depende de las combinaciones a realizar entre las distintas sustancias, la forma farmacéutica a administrar, entre otras razones y por lo tanto los rangos pretendidos en la solicitud colombiana se encuentran en las proporciones indicadas en productor farmacéuticos que ya existen en el mercado.

Por último, hago notar que la patente americana US 5,972,916 presentada el 10-02-98 y ya anteriormente mencionada, revela una composición que contiene acetaminofén, aspirina y cafeína, donde la reivindicación 6 expresa que la cafeína se encuentra entre 55mg y 100mg aproximadamente. Aunque la composición revelada en la patente americana no coincide con la pretendida en la solicitud colombiana, llamo la atención al Despacho que ya existía en el estado de la técnica con anterioridad a la prioridad de la solicitud, la administración de una formulación farmacéutica que contiene cafeína en unos rangos que comprenden parcialmente los pretendidos en la solicitud.

2.3. Las reivindicaciones 5 a 12, referidas a un método terapéutico, son inaceptables a la luz de la Decisión 486 de 2000

Las reivindicaciones 5 a 12 pretenden obtener exclusiva sobre un método de tratamiento, lo cual contraría la restricción expresamente prevista por el artículo 20-d de la Decisión Andina, lo cual además, se halla en consonancia con la reiterada posición de la SIC sobre el tema.

2.4. Se pretende el patentamiento de un segundo uso para los inhibidores de la COX-2

Tal como se encuentra revelado en el arte anterior, el Rofecoxib está indicado para el tratamiento de osteoartritis, de tal forma que lo que pretende la solicitud en curso, directa o indirectamente, es el patentamiento de un segundo uso de dichos agentes, ya que se sugiere su utilización para el tratamiento de la migraña. En consecuencia, se estaría violando lo estipulado en el Artículo 21 de la Decisión 486 de 2000, que expresa claramente:

“LOS PRODUCTOS O PROCEDIMIENTOS YA PATENTADOS, COMPRENDIDOS EN EL ESTADO DE LA TÉCNICA, DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 16 DE LA PRESENTE DECISIÓN, NO SERÁN OBJETIVO DE NUEVA PATENTE, POR EL SIMPLE HECHO DE ATRIBUIRSE UN USO DISTINTO AL ORIGINALMENTE COMPRENDIDO POR LA PATENTE INICIAL” (subrayado y negrita fuera de texto).

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (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 sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

V. PRUEBAS

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

564 565

- 5.1. Copia de la monografía 10363 (Zolmitriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.2. Copia de la monografía 10389 (Rizatriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.3. Copia de la monografía 10442 (Naratriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.4. Copia de la monografía 9172 (Sumatriptan), tomada del Index Merck, Edición digital, 1999.
- 5.5. Copia frontal de la patente americana US 5,872,145 del 16-02-1999
- 5.6. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación PCT/WO 97/33579 de 18-09-97
- 5.7. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación PCT/WO 98/15275 de 14-04-98
- 5.8. Copia frontal de la patente US 5,860,950 de 19-01-99
- 5.9. Copia frontal de la publicación PCT/WO 99/03475 28-01-99
- 5.10. Copia frontal de la publicación PCT/WO 99/13799 de 25-03-99
- 5.11. Copia frontal y reivindicaciones de la patente US 5,972,916 del 26-10-99
- 5.12. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación WO 99/01135 de 14-01-99
- 5.13. Copia frontal de la publicación PCT WO 95/00501 de 05-01-95
- 5.14. Copia del artículo "Tratamiento Cefalea" Revista de Medicina Interna. Tratamiento de Cefalea". Servicio de Medicina Interna, Hospital Gmo, Grant B., Concepción-Chile. Vol. 1 N° 3 Año 1997. pág 1 a 5.
- 5.15. Copia del artículo "Nuevas entidades moleculares que recibieron una revisión prioritaria por parte de la FDA" 1998 Drug and Biological Approvals; y Am J Health Syst Pharm, Volume 56(5). March 1, 1999.412
- 5.16. Copia de reporte de EXCEDRIN según FDA, tomado de www.fda.gov/cder/ob

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. y Lafrancol 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

565

570

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; Lafrancol S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

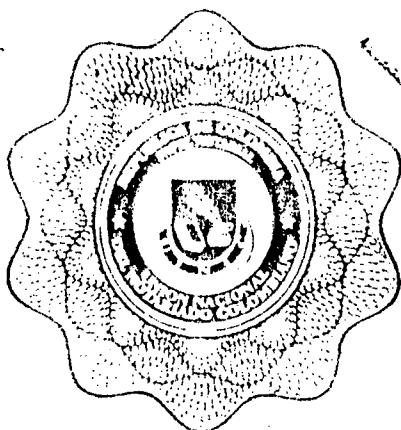
C.C. 79'152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C.S. de la J.

10558 B

306

571

AA 8567146



REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -

890.301.463-8 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.

79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,

vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de

ciudadanía número 17.125.100 - - -

Expedida en Bogotá - - - - - 26 NOV 2002

Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante

Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL

S.A, sociedad comercial organizada y existente

conforme a las leyes colombianas, con domicilio y

sede principal en Cali - Valle, constituida mediante

escritura pública número

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

PEDRO LEON CABALLERO SANTOVALA

NOTARIO 25 (E)

De la Notaría

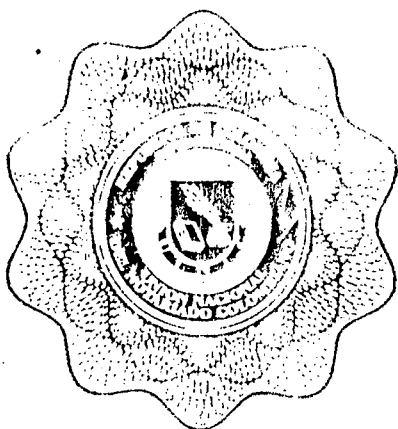
De fecha

Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

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, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el 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 y contencioso- administrativos relacionados en estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que



1053-1
567
AA 8567152
572

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

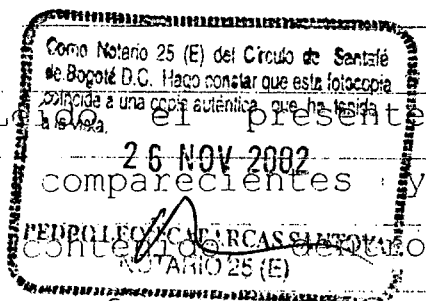
de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
contratos 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.-----

Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.---

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION:-----
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido y
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números:
AA 8567146, 8567152.



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

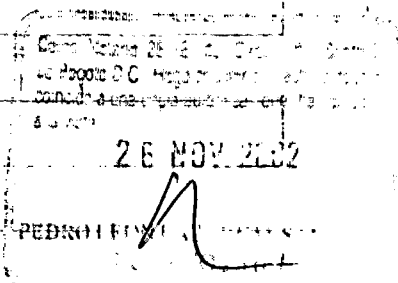
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631



DIANA BEATRIZ LOPEZ

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar

Santiago de Bogotá D.C.

Dec. 1772/79

05 JUL 2002

Quien Asume



249831

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 PAGINA 01

0020534419

REPUBLICA DE COLOMBIA

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:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890.301.463-8

ANTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
 Consta Notaria 25 del Grupo de Santafé de
 Bogotá CERTIFICÓ que, previo el visto respectivo,
 la presente copia concuerda exactamente con el
 original tenido a la vista.

2001

PEDRO LEON CABARCAS SANTOVA
 NOTARIO 25 (F)

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE
 SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
 INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
 SOCIEDAD DENOMINADA
 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No-INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

1720	16-09-1964	04 CALI	22-09-1964	28406
101	31-01-1966	04 CALI	01-02-1966	31039
552	21-03-1968	04 CALI	01-04-1968	35711
4964	12-12-1972	04 CALI	16-01-1973	02975 IX
1956	30-05-1973	04 CALI	13-06-1973	04337 IX
4964	12-12-1972	04 CALI	28-11-1973	05994 IX
5579	12-11-1973	04 CALI	28-11-1973	05995 IX
4406	30-09-1974	04 CALI	28-11-1974	10887 IX
192	03-02-1978	04 CALI	14-02-1978	25355 IX
3479	07-09-1979	04 CALI	19-09-1979	34204 IX
4274	12-12-1984	09 CALI	19-12-1984	73088 IX
1155	21-05-1985	07 CALI	03-06-1985	76917 IX
1553	20-06-1986	07 CALI	08-07-1986	85997 IX
1458	09-06-1987	07 CALI	24-12-1987	03508 IX
7222	14-12-1988	03 CALI	19-12-1988	13847 IX
4530	04-09-1989	03 CALI	07-09-1989	21508 IX
3865	02-08-1990	03 CALI	13-08-1990	31708 IX
8305	13-12-1995	03 CALI	23-01-1996	00557 IX
4559	16-11-1999	03 CALI	26-11-1999	07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 03

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES. EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA) EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1. COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2. ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

249831

PAGINA 04

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ESCRITURA

NRO: 1553

FECHA: 1986/07/08

ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI

FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 81

FECHA: 1993/09/15

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 91

FECHA: 1999/01/04

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. 17,125,100

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

PAGINA 07

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR 1A No 46 80
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO 369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR 1 No 46 32
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

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 HABLES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA
GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 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.

***** CONTINUA*****

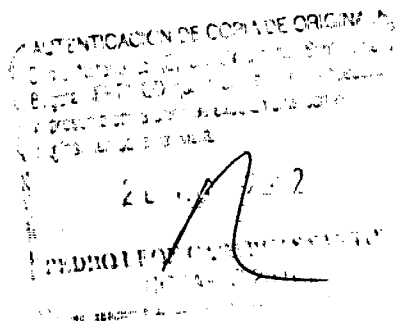
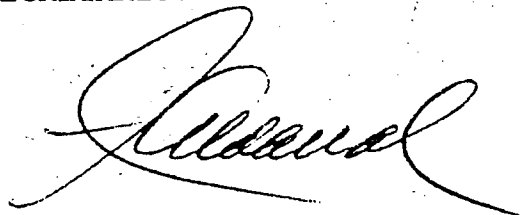
249831

PAGINA 08

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2,001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO.



249831

PAGINA 05

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C.E. 119

VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO

C.C. 9,086,003

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES

C.C. 19,396,975

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO.: 80

FECHA: 1993/03/30

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO.: 69919

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTE

ARTURO VELEZ GIL

DAVID VENTURA CRISPINO

C.C. 2,429,792

C.C. 14,439,023

ALVARO VISBAL NAVARRO

ALVARO VELEZ VICTORIA

C.C. 7,425,050

C.C. 14,940,176

ROBERTO S. VENTURA PAULY

MAURICE M. VENTURA PAULY

C.C. 16,697,614

C.E. 119

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO.: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO.: 01691

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

249831

- PAGINA 06

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

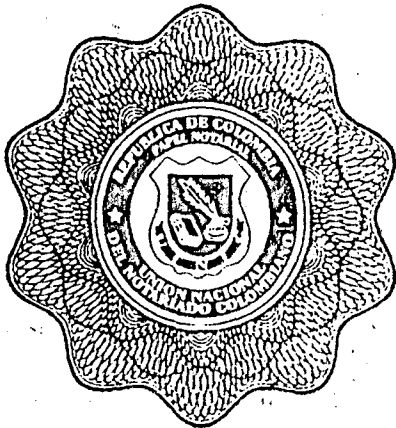
C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAERANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46-84
DE CALI
Y RENOVADO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :



572

AA 32867
LEON RAMIREZ MARANO
NOTARIA TERCERA
EN CALI

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS
TREINTA Y NUEVE (No. 4.539)
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - -

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

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

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

medidas cautelares, concesión de licencias y en general todos los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

BOGOTÁ D.C. Hago constar que esta fotocopia
incluida a una copia auténtica que he tenido
a la vista.
26 NOV 2002
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.

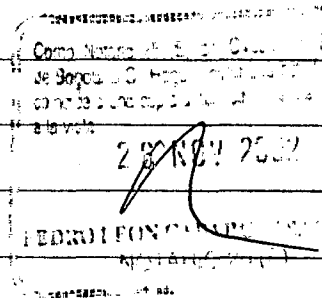
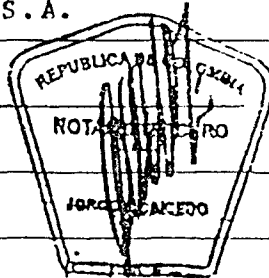
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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

57
EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA
COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERS
PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA
A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 8

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA

00362263

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

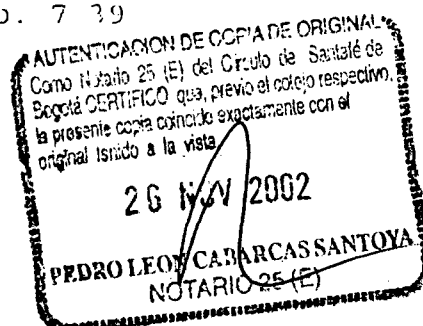
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

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 TRANS-
FORMO 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
0036226328

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

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

PAGINA 3
0036226328

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

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. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 5
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 COMPAÑIA 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

159154

CAMARA DE COMER

PAGINA 7

0036226328

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

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

SUPLENTES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.

C.C. 14,445,880

GUSTAVO SANCHEZ L.

C.C. 16,625,960

JUAN MANUEL BARBERI O.

C.C. 14,949,561

VICTOR ROSA G.

C.C. 6,811,102

JUAN B. DE LOS RIOS G.

C.C. 17,108,621

CARLOS ALBERTO JIMENEZ

C.C. 16,702,695

EMILIO SARDI A.

C.C. 14,434,582

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C. 14,984,104

DIEGO QUIJANO REISSNER

C.C. 16,615,708

ANA 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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

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

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

159151

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) MANEGAR 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 BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

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

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y 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 CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y 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

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. 00360 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 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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14

0036226328

586 159161
597

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.

587 159162 552

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

159163

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 (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

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

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

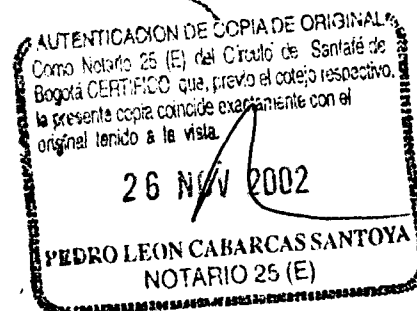
DE 2,002 HORA: 15:50:09

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: 10363.

Title: Zolmitriptan.

CAS Registry number: [139264-17-8]

CAS name(s): (S)-4-[[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl]-2-oxazolidinone;

Additional name(s): (S)-N,N-dimethyl-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine;

Drug code(s): 311C90; BW-311C90;

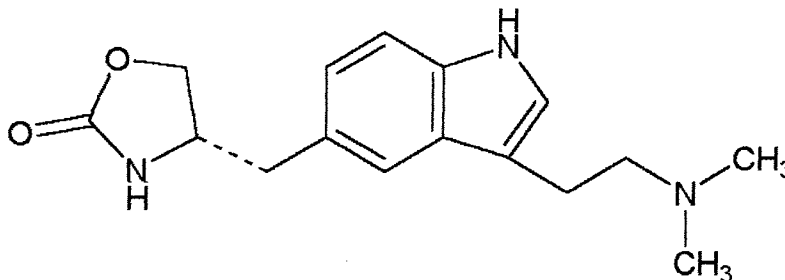
Trade name(s): Zomig (Zeneca) .

Molecular formula: C₁₆H₂₁N₃O₂;

Molecular weight: molwt 287.36.

Percent Composition: C 66.88%, H 7.37%, N 14.62%, O 11.14%.

Literature references: Serotonin 5HT_{1D}-receptor agonist. Prepn: A. D. Robertson *et al.*, PCT Int. pat. Appl. 91 18,897 (1991 to Wellcome Foundation); *eidem*, U.S. pat. 5,466,699 (1995 to Burroughs Wellcome). Structure-activity and receptor binding study: R. C. Glen *et al.*, *J. Med. Chem.* **38**, 3566 (1995). Pharmacology: P. J. Goadsby, L. Edvinsson, *Headache* **34**, 394 (1994). Clinical pharmacokinetics: E. Seaber *et al.*, *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **41**, 141 (1996). Clinical evaluation in migraine: W. H. Visser *et al.*, *Neurology* **46**, 522 (1996).



Properties: White crystals from isopropanol as the 0.9 isopropanolate hemihydrate, mp 139-141 °. $[\alpha]_D^{22}$ -5.79° (c = 0.5 in methanol). pKa 9.64. Stable; nonhygroscopic. Soly in aq soln at neutral pH: >20 mg/ml.

Melting Point: mp 139-141°

Rotation: -5.79°

THERAP CAT: Antimigraine.

Monograph number: 10389.

Title: Rizatriptan.

CAS Registry number: [144034-80-0]

CAS name(s): *N,N*-Dimethyl-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indole-3-ethanamine;

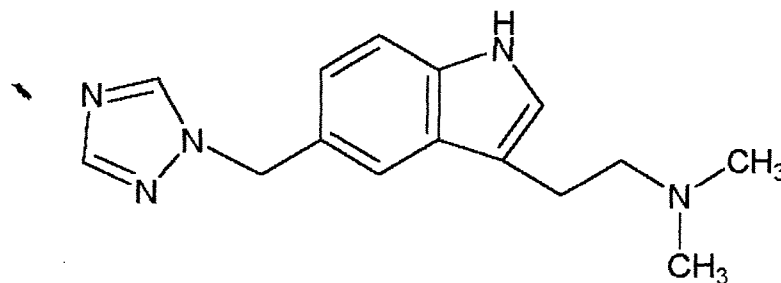
Additional name(s): 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole; *N,N*-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indol-3yl]ethanamine.

Molecular formula: C₁₅H₁₉N₅;

Molecular weight: 269.35.

Percent Composition: C 66.89%, H 7.11%, N 26.00%.

Literature references: Selective serotonin 5-HT_{1D} receptor agonist; structurally derived from tryptamine. Prepn: R. Baker *et al.*, *Eur. pat. Appl.* 497,512; *idem*, U.S. pat. 5,298,520 (1992, 1994 both to Merck Sharp & Dohme); and binding characteristics: L. J. Street *et al.*, *J. Med. Chem.* 38, 1799 (1995). Synthesis: C. Chen *et al.*, *Tetrahedron Letters* 35, 6981 (1994). Clinical pharmacokinetics: H. Cheng *et al.*, *Biopharm. Drug Dispos.* 17, 17 (1996). LC-MS determin in plasma: D. A. McLoughlin *et al.*, *J. Chromatog. A* 726, 115 (1996). Multicenter clinical trial in treatment of migraine: W. H. Visser *et al.*, *Arch. Neurol.* 53, 1132 (1996).



Properties: mp 120°-121°.

Melting Point: mp 120°-121°

Derivative: Benzoate,

Molecular Formula: C₁₅H₁₉N₅.C₆H₅COOH,

CAS Registry: [145202-66-0]

Drug code(s): MK-0462, MK-462,

Trade name(s): *Maxalt (Merck & Co)*.

Properties: mp 178-180°.

Melting Point: mp 178-180°

THERAP CAT: Antimigraine.

Monograph number: 10442.

Title: Naratriptan.

CAS Registry number: [121679-13-8]

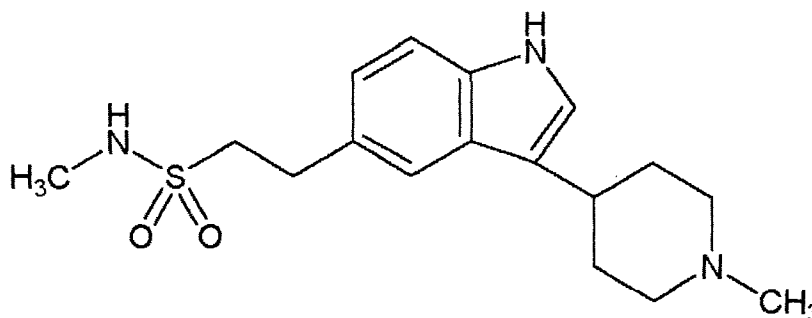
CAS name(s): *N*-Methyl-3-(1-methyl-4-piperidinyl)-1*H*-indole-5-ethanesulfonamide.

Molecular formula: $C_{17}H_{25}N_3O_2S$;

Molecular weight: 335.47.

Percent Composition: C 60.87%, H 7.51%, N 12.53%, O 9.54%, S 9.56%.

Literature references: Serotonin 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. Prepn: A. W. Oxford *et al.*, Eur. pat. Appl. 303,507; *idem*, U.S. pat. 4,997,841 (1989, 1991 both to Glaxo). Pharmacology and receptor binding study: H. E. Connor *et al.*, *Cephalalgia* 17, 145 (1997). Determin in plasma and pharmacokinetics in rabbits: B. D. Duléry *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15, 1009 (1997).



Properties: Crystals from ethyl acetate, mp 170-171°.

Melting Point: mp 170-171°

Derivative: Hydrochloride,

Molecular Formula: $C_{17}H_{25}N_3O_2S.HCl$,

CAS Registry: [143388-64-1]

Drug code(s): GR-85548A,

Trade name(s): *Amerge* (Glaxo Wellcome), *Naramig* (Glaxo Wellcome).

Properties: Microcrystals, mp 237-239°.

Melting Point: mp 237-239°

THERAP CAT: Antimigraine.

Monograph number: 9172.

Title: Sumatriptan.

CAS Registry number: [103628-46-2]

CAS name(s): 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulfonamide;

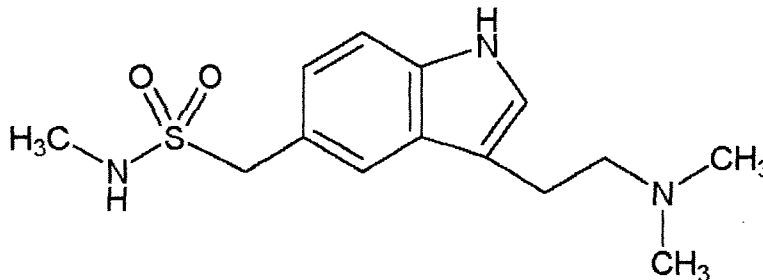
Drug code(s): GR-43175.

Molecular formula: $C_{14}H_{21}N_3O_2S$;

Molecular weight: 295.41.

Percent Composition: C 56.92%, H 7.17%, N 14.22%, O 10.83%, S 10.85%.

Literature references: Serotonin 5HT₁-receptor agonist. Prepn: M. D. Dowle, I. H. Coates, Ger. pat. 3,320,521; *idem*, U.S. pat. 4,816,470; A. W. Oxford, Brit. pat. Appl. 2,162,522 (1983, 1989, 1986 all to Glaxo). Receptor binding studies: P. P. A. Humphrey *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* **94**, 1123 (1988); P. Schoeffter, D. Hoyer, *Arch. Pharmacol.* **340**, 135 (1989). LC-MS determ in plasma: J. Oxford, M. S. Lant, *J. Chromatog.* **496**, 137 (1989). Clinical evaluations in migraine: A. Doenicke *et al.*, *Lancet* **1**, 1309 (1988); Subcutaneous Sumatriptan International Study Group, *N. Engl. J. Med.* **325**, 316 (1991); in acute cluster headache: Sumatriptan Cluster Headache Study Group, *ibid.* 322. Review of pharmacology and clinical experience: S. J. Peroutka, *Headache* **30** (Suppl. 2), 554-560 (1990).



Properties: mp 169-171°.

Melting Point: mp 169-171°

Derivative: Succinate,

Molecular Formula: $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_4$,

CAS Registry: [103628-48-4]

Drug code(s): GR-43175C,

Trade name(s): *Imigran* (Glaxo), *Imitrex* (Glaxo Wellcome), *Imiject* (Glaxo Wellcome).

Properties: mp 165-166°.

Melting Point: mp 165-166°



US005872145A

United States Patent [19]
Plachetka

[11] **Patent Number:** **5,872,145**
[45] **Date of Patent:** **Feb. 16, 1999**

[54] **FORMULATION OF 5-HT AGONIST AND NSAID FOR TREATMENT OF MIGRAINE**

[75] **Inventor:** John R. Plachetka, Chapel Hill, N.C.

[73] **Assignee:** Pozen, Inc., Chapel Hill, N.C.

[21] **Appl. No.:** 907,826

[22] **Filed:** Aug. 14, 1997

Related U.S. Application Data

[60] **Provisional application No.** 60/024,129 Aug. 16, 1996.

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/405**; **A61K 31/19**;
A61K 31/16

[52] **U.S. Cl.** **514/415**; **514/569**; **514/570**;
514/629

[58] **Field of Search** **514/415**, **569**,
514/629, 570

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,024,279 5/1977 Yor et al. .
4,816,470 3/1989 Dowle et al. .
5,360,925 11/1994 Chabrier De Lassauiniere et al. ... 560/
169
5,387,604 2/1995 McDonald et al. 514/456
5,514,168 5/1996 Friedman 607/89
5,605,917 2/1997 Ogletree .
5,607,960 3/1997 Wythes .
5,618,816 4/1997 Crenshaw et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2162522 8/1985 United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONS

Anderson, "Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine." (1989); *Cephalalgia*, vol. 9, 29-32.

Baumel, "Migraine: A pharmacological review with newer options and delivery modalities," (1994), *Neurology*, vol. 44Supp3, S13-S17.

Boureau, "Comparison of subcutaneous sumatriptan with usual acute treatments for migraine. French Sumatriptan Group." (1995) *Eur. Neurol.*, vol. 35(5), 264-269.

Boussier, "Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Sumatriptan Study Group (1993) *J Intern Med*, vol. 234(2), 211-216.

Cady, "Treatment of Acute Migraine With Subcutaneous Sumatriptan." (1991) *JAMA*, vol. 265, No. 21, 2831-2835.

Cady, "Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine" (1993) *Neurology*, vol. 43, 1363-1368.

Centonze, "Evaluation of the efficacy of oral sumatriptan in the management of migraine attacks. Clinical Results" (1995) *La Clinica Terapeutica*, vol. 146(11), 721-728 (Article in the Italian language, Citation to English language abstract only at 727).

Dechant, "Sumatriptan A review of its Pharmacodynamic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Acute Treatment of Migraine and Cluster Headache" (1992) *Drugs*, vol. 43(5) 776-798.

Klapper, "Toward a Standard Drug Formulary for the Treatment of Headache" (1995) *Headache*, Apr., 1995, 225-227.

Oral Sumatriptan Group, "Sumatriptan—An Oral Dose-defining Study" (1991) *Eur. Neurol.*, vol. 31, 300-305.

Thomson, "A Study to Compare Oral Sumatriptan with Oral Aspirin plus Oral Metoclopramide in the Acute Treatment of Migraine" (1992) *Eur. Neurol.*, vol. 32, 177-184.

Todd, "Naproxen A reappraisal of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and pain States" (1990) *Drugs*, vol. 40(1), 91-137.

Tokola, "Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid" (1984) *Br. J Clin. Pharmacol.*, vol. 17, 67-75.

Tokola, "Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks" (1984) *Cephalalgia*, vol. 4, 253-263.

Primary Examiner—William R. A. Jarvis
Attorney, Agent, or Firm—Lorusso & Loud

[57] **ABSTRACT**

This invention comprises a method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT₁ agonist coordinated with a therapeutically effective amount of an analgesic, particularly a long-acting NSAID in doses below those ordinarily considered as minimum effective doses as to both 5-HT₁ agonist and long-acting NSAID. Dosage forms are also included herein.

61 Claims, No Drawings

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

597

602

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/40, 31/435, 31/42, 31/70	A1	(11) International Publication Number: WO 97/33579 (43) International Publication Date: 18 September 1997 (18.09.97)
(21) International Application Number: PCT/GB97/00663 (22) International Filing Date: 11 March 1997 (11.03.97) (30) Priority Data: 9605328.5 13 March 1996 (13.03.96) GB 9605329.3 13 March 1996 (13.03.96) GB (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DESAI, Jeremy, Bharat [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). LACEY, Laurence, Francis [IE/GB]; Glaxo Wellcome plc, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT (GB). SCHWARTZ, Sheila, Irene [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, Langley Court, South Eden Park Road, Beckenham, Kent BR3 3BS (GB). (74) Agent: HAMMER, Catriona, M.; Glaxo Wellcome plc, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: MEDICAMENTS COMPRISING 5HT₁-LIKE RECEPTOR AGONISTS WITH AN INCREASED ABSORPTION (57) Abstract The invention relates to a method improving the absorption of compounds which act as 5HT₁-like receptor agonists following oral or intranasal administration. The invention also provides pharmaceutical compositions for oral or intranasal administration of 5HT₁-like receptor agonists and paracellular absorption enhancers. The paracellular absorption enhancers increase the rate of absorption of the 5HT₁-like receptor agonist. Suitable 5HT₁-like receptor agonists for use in the invention include sumatriptan, naratriptan and 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one.		

548
603CLAIMS

1. The use of a 5HT₁-like receptor agonist and one or more paracellular
5 absorption enhancers in the manufacture of medicaments for simultaneous,
separate or sequential use for the treatment of cephalic pain, eg migraine and
elevated, intraocular pressure.
2. The use of a 5HT₁-like receptor agonist and one or more paracellular
10 absorption enhancers in the manufacture of medicaments for simultaneous,
separator sequential use for the treatment of cephalic pain, eg migraine and
elevated, intraocular pressure characterised that the paracellular absorption
enhancer significantly enhances the absorption of the 5HT₁-like receptor agonist.
- 15 3. The use according to claim 1 or claim 2 wherein the 5HT₁-like receptor
agonist is sumatriptan, naratriptan or 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-
indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one or a physiologically acceptable salt
thereof.
- 20 4. The use according to any of claims 1 to 3 wherein the 5HT₁-like receptor
agonist is naratriptan or a physiologically acceptable salt thereof.
5. The use according to any of claims 1 to 4 wherein the medicaments are
administered intranasally.
- 25 6. The use according to any of claims 1 to 5 wherein the paracellular absorption
enhancer is D-glucose or D-galactose.

Sag 60/

7. A method of treatment of cephalic pain, eg migraine and elevated intraocular pressure in a mammal comprising orally or intranasally administering an effective amount of a pharmaceutical composition comprising a 5HT₁-like receptor agonist, or a physiologically acceptable salt thereof, and one or more paracellular
5 absorpti on enhancers.
8. A method of enhancing the rate of absorption of a 5HT₁-like receptor agonist or a physiologically acceptable salt thereof following oral or intranasal administration by simultaneous, separate or sequential administration of the
10 5HT₁-like receptor agonist with one or more paracellular absorption enhancers.
9. A method according to claim 7 or claim 8 wherein the 5HT₁-like receptor agonist and the paracellular absorption enhancer are administered simultaneously.
15
10. A method according to any of claims 7 to 9 wherein the 5HT₁-like receptor agonist and the paracellular absorption enhancer are administered intranasally.
11. A method according to any of claims 7 to 10 wherein the 5HT₁-like receptor
20 agonist is naratriptan or a physiologically acceptable salt thereof.
12. A pharmaceutical composition for oral or intranasal administration comprising a 5HT₁-like receptor agonist and one or more paracellular absorption enhancers.
- 25 13. A composition according to claim 12 wherein the 5HT₁-like receptor agonist is sumatriptan, naratriptan or 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



600

605

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/485, 31/13, 31/48, 31/645, 31/275, 31/165, 31/135		A2	(11) International Publication Number: WO 98/15275 (43) International Publication Date: 16 April 1998 (16.04.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/17828 (22) International Filing Date: 6 October 1997 (06.10.97) (30) Priority Data: 08/727,923 9 October 1996 (09.10.96) US 08/736,370 24 October 1996 (24.10.96) US (71) Applicant: ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION [US/US]; Collingwood Plaza, 4900 Route 33, Neptune, NJ 07753 (US). (72) Inventor: CARUSO, Frank, S.; 2 Bowling Green, Colts Neck, NJ 07722 (US). (74) Agents: DILWORTH, Peter, G. et al.; Dilworth & Barrese, 333 Earle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: METHOD AND POTENTIATED COMPOSITION FOR TREATING MIGRAINE			
(57) Abstract The migraine-treating effectiveness of an antimigraine drug is significantly enhanced by administering an antimigraine drug together with a nontoxic NMDA receptor blocker and/or a nontoxic substance that blocks at least one major intracellular consequence of NMDA receptor activation.			

TABLE 29

Group	Blood pressure and heart rates during the protocol			
	Baseline (N)	5 Minute (N)	15 Minute (N)	30 Minute (N)
Systolic Blood Pressure				
Saline	83 ± 9 (4)	93 ± 6 (3)	92 ± 11 (4)	52 ± 10 (4)*
Test Solution	92 ± 5 (7)	35 ± 5 (7)	35 ± 5 (7)	40 ± 5 (7)**
Heart Rate				
Saline	292 ± 16 (3)	204 ± 3 (3)	198 ± 22 (3)	193 ± 28 (3)*
Test Solution	187 ± 11 (7)	246 ± 11 (7)	240 ± 5 (7)	247 ± 16 (7)**

*There was no significant change in systolic blood pressure or heart rate in this group ($p = 0.32$ for systolic blood pressure and $p = 0.94$ for heart rate, ANOVA).

**There was a highly significant change in systolic blood pressure and heart rate in this group ($p < 0.0001$ for systolic blood pressure and $p = 0.002$ for heart rate, ANOVA).

6. Summary of Study

1. Rotational atherectomy in hypercholesterolemic New Zealand white rabbits results in prominent vasospasm in the mid-portion of iliac arteries subjected to the rotating burr. The vasospasm is most apparent 15 minutes after rotational atherectomy treatment and has almost completely resolved without pharmacologic intervention by 30 minutes after rotational atherectomy.

2. Under the conditions of rotational atherectomy treatment studied in this protocol, test solution treatment in accordance with the present invention almost completely abolishes the vasospasm seen after the mid-iliac artery is subjected to the rotating burr.

3. Treatment with test solution of the present invention given the concentration of components used in this protocol results in profound hypotension during the infusion of the solution. The attenuation of vasospasm after rotational atherectomy by test solution occurred in the presence of severe hypotension.

While the preferred embodiment of the invention has been illustrated and described, it will be appreciated that various changes to the disclosed solutions and methods can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, alternate pain inhibitors and anti-inflammation and anti-spasm and anti-restenosis agents may be discovered that may augment or replace the disclosed agents in accordance with the disclosure contained herein. It is therefore intended that the scope of letters patent granted hereon be limited only by the definitions of the appended claims.

The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows:

1. A method of preemptively inhibiting pain and inflammation during an arthroscopic procedure at an operative site within a joint, comprising:

delivering to a joint during an arthroscopic procedure a solution including a plurality of pain/inflammation inhibitory agents in a liquid carrier, the plurality of agents being selected to act on a plurality of differing molecular targets, wherein the solution is applied locally and perioperatively to the arthroscopic operative site.

2. The method of claim 1, comprising continuously applying the solution to the arthroscopic operative site.

3. The method of claim 2, comprising continuously irrigating the arthroscopic operative site with the solution.

4. The method of claim 1, wherein the solution is applied by irrigation of the arthroscopic operative site.

5. The method of claim 1, wherein the perioperative application of the solution comprises intraprocedural appli-

cation together with preprocedural or postprocedural application of the solution.

6. The method of claim 5, wherein the perioperative application of the solution comprises preprocedural, intra-procedural and postprocedural application of the solution.

7. The method of claim 5, wherein the solution is continuously applied to the arthroscopic operative site.

8. The method of claim 1, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration of no greater than 100,000 nanomolar.

9. The method of claim 8, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration of no greater than 10,000 nanomolar.

10. The method of claim 1, wherein each of the plurality of agents in the solution applied is included at a concentration that is sufficient to provide a predetermined level of pain/inflammation inhibitory effect at the arthroscopic operative site when locally applied in the absence of metabolic transformation, and that is less than a concentration which would be required to provide the same predetermined level of inhibitory effect at the arthroscopic operative site if applied in a manner which would entail metabolic transformation of the agents.

11. The method of claim 1, wherein the pain/inflammation inhibitory agents are selected from the group consisting of: serotonin receptor antagonists; serotonin receptor agonists; histamine receptor antagonists; bradykinin receptor antagonists; kallikrein inhibitors; tachykinin receptor antagonists including neurokinin₁ receptor subtype antagonists and neurokinin₂ receptor subtype antagonists; calcitonin gene-related peptide receptor antagonists; interleukin receptor antagonists; phospholipase inhibitors including PLA₂ isoform inhibitors and PLC_γ isoform inhibitors; cyclooxygenase inhibitors; lipooxygenase inhibitors; prostanoid receptor antagonists including eicosanoid EP-1 receptor subtype antagonists and eicosanoid EP-4 receptor subtype antagonists and thromboxane receptor subtype antagonists; leukotriene receptor antagonists including leukotriene B₄ receptor subtype antagonists and leukotriene D₄ receptor subtype antagonists; opioid receptor agonists including μ -opioid receptor subtype agonists, δ -opioid receptor subtype agonists, and κ -opioid receptor subtype agonists; purinoceptor agonists and antagonists including P_{2U} receptor agonists and P_{2U} receptor antagonists; and ATP-sensitive potassium channel openers.

12. The method of claim 11, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration in nanomolar of from 0.1 to 10,000 times the dissociation constant of the agent.

59

13. The method of claim 12, wherein each of the plurality of agents in the solution delivered locally at a concentration in nanomolar of from 1.0 to 1,000 times the dissociation constant of the agent.

14. The method of claim 13, wherein each of the plurality of agents in the solution is delivered locally at a concentration in nanomolar of 100 times the dissociation constant of the agent.

15. The method of claim 11, wherein the pain/inflammation inhibitory agents, if selected, are delivered locally at a concentration of: 0.1 to 10,000 nanomolar for serotonin receptor antagonists; 0.1 to 2,000 nanomolar for serotonin receptor agonists; 0.01 to 1,000 nanomolar for histamine receptor antagonists; 0.1 to 10,000 nanomolar for bradykinin receptor antagonists; 0.1 to 1,000 nanomolar for kallikrein inhibitors; 0.1 to 10,000 nanomolar for neurokinin₁ receptor subtype antagonists; 1.0 to 10,000 nanomolar for neurokinin₂ receptor subtype antagonists; 1 to 1,000 nanomolar for calcitonin gene-related peptide receptor antagonists; 1 to 1,000 nanomolar for interleukin receptor antagonists; 100 to 100,000 nanomolar for PLA₂ isoform inhibitors; 100 to 200,000 nanomolar for cyclooxygenase inhibitors; 100 to 10,000 nanomolar for lipoxygenase inhibitors; 100 to 10,000 nanomolar for eicosanoid EP-1 receptor subtype antagonists; 100 to 10,000 nanomolar for leukotriene B₄ receptor subtype antagonists; 0.1 to 500 nanomolar for α -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for δ -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for κ -opioid receptor subtype agonists; 100 to 100,000 nanomolar for purinoceptor antagonists; and 0.1 to 10,000 nanomolar for ATP-sensitive potassium channel openers.

16. The method of claim 1, wherein the solution applied comprises: a serotonin₂ receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; a serotonin₂ receptor subtype antagonist included at a con-

60

centration of 200 to 2,000 nanomolar; a histamine₁ receptor subtype antagonist included at a concentration of 5 to 200 nanomolar; a serotonin receptor agonist included at a concentration of 10 to 200 nanomolar; a cyclooxygenase inhibitor included at a concentration of 500 to 5,000 nanomolar; a neurokinin₁ receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 500 nanomolar; a neurokinin₂ receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 500 nanomolar; a purinoceptor antagonist included at a concentration of 10,000 to 100,000 nanomolar; an ATP-sensitive potassium channel opener included at a concentration of 100 to 1,000 nanomolar; a calcium channel antagonist included at a concentration of 100 to 5,000 nanomolar; a bradykinin₁ receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 200 nanomolar; a bradykinin₂ receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; and a μ -opioid receptor subtype agonist included at concentration of 10 to 200 nanomolar.

17. A method of preemptively inhibiting pain and inflammation during an arthroscopic procedure at an operative site within a joint, comprising:

delivering to a joint during an arthroscopic procedure a dilute solution of the serotonin_{1A,1B,1D,1F} receptor agonist sumatriptan in a liquid carrier, wherein the solution is applied locally to the arthroscopic operative site.

18. The method of claim 17, wherein the solution is applied periprocedurally to the arthroscopic operative site.

19. The method of claim 18, wherein the solution is applied continuously to the arthroscopic operative site.

20. The method of claim 17, wherein the solution comprises 1-1,000 nanomolar sumatriptan.

21. The method of claim 20, wherein the solution comprises 10-200 nanomolar sumatriptan.

* * * * *



663
608

United States Patent [19]
Demopulos et al.

[11] Patent Number: 5,860,950
[45] Date of Patent: *Jan. 19, 1999

- [54] ARTHROSCOPIC IRRIGATION SOLUTION AND METHOD FOR INHIBITION OF PAIN AND INFLAMMATION
- [75] Inventors: Gregory A. Demopulos, Mercer Island, Wash.; Pamela A. Pierce, Tiburon, Calif.; Jeffrey M. Herz, Mill Creek, Wash.
- [73] Assignee: Omeros Medical Systems, Inc., Seattle, Wash.
- [*] Notice: The term of this patent shall not extend beyond the expiration date of Pat. No. 5,820,583.
- [21] Appl. No.: 670,706
- [22] Filed: Jun. 26, 1996

WO 95/16435 6/1995 WIPO.
WO 95/27482 10/1995 WIPO.

OTHER PUBLICATIONS

Knorr, A.M., *American Journal of Cardiology*, "Why is nifedipine a specific agent in ischemic left ventricular dysfunction?" (1995), vol. 75(13):36E-40E (Abstract only).

Pierce, P.A. and Peroutka, S.J., *Regional Anesthesia*, "Dual Effect of the Serotonin Agonist, Sumatriptan, on Peripheral Neurogenic Inflammation," (1996), vol. 21(3):219-225.

Zochodne, D.W. and Ho L.T., *Neurology*, "Sumatriptan blocks neurogenic inflammation in the peripheral nerve trunk," (1994), vol. 44:161-163.

Cohen, Barry M. et al., *Intracoronary Cocktail Infusion during Rotational Ablation: Safety and Efficacy*, Abstract Presented At Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, Washington D.C. (1 page), Feb. 22-26, 1995.

(List continued on next page.)

Related U.S. Application Data

- [63] Continuation-in-part of Ser. No. 353,775, Dec. 12, 1994, abandoned.
- [51] Int. Cl.⁶ A61M 31/00
- [52] U.S. Cl. 604/49; 604/890.1
- [58] Field of Search 604/890.1-892.1, 604/49, 51-55, 265, 266; 128/898; 606/191-192

Primary Examiner—Manuel Mendez
Attorney, Agent, or Firm—Christensen O'Connor, Johnson & Kindness PLLC

[57] ABSTRACT

A method and solution for perioperatively inhibiting a variety of pain and inflammation processes resulting from arthroscopic surgery at a joint. The solution preferably includes multiple pain and inflammation inhibitory agents in a physiologic carrier, such as saline or lactated Ringer's solution. The solution is introduced lumenally to continuously irrigate an operative site during an arthroscopic procedure for preemptive inhibition of pain and inflammation while avoiding undesirable side effects associated with oral, intramuscular, subcutaneous or intravenous application of larger doses of the agents. One preferred solution to inhibit pain and inflammation includes a serotonin₂ antagonist, a serotonin₁ antagonist, a histamine antagonist, a serotonin agonist, a cyclooxygenase inhibitor, a neurokinin₁ antagonist, a neurokinin₂ antagonist, a purinoceptor antagonist, an ATP-sensitive potassium channel opener, a calcium channel antagonist, a bradykinin₁ antagonist, a bradykinin₂ antagonist and a μ -opioid agonist.

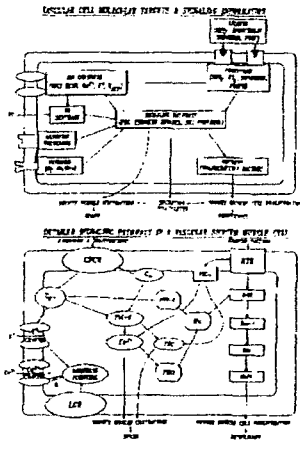
- [56] References Cited
- U.S. PATENT DOCUMENTS
- 4,504,493 3/1985 Marshall et al.
- 4,640,912 2/1987 Hausman
- 4,866,088 9/1989 Maurin et al.

(List continued on next page.)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

- 0 126 315 A1 11/1984 European Pat. Off.
- 0 351 755 A1 1/1990 European Pat. Off.
- 0 364 266 A2 4/1990 European Pat. Off.
- 0364266 4/1990 European Pat. Off.
- 0539886 5/1993 European Pat. Off.
- WO 91/04058 4/1991 WIPO
- WO 92/04008 3/1992 WIPO
- WO 92/06688 4/1992 WIPO

21 Claims, 12 Drawing Sheets

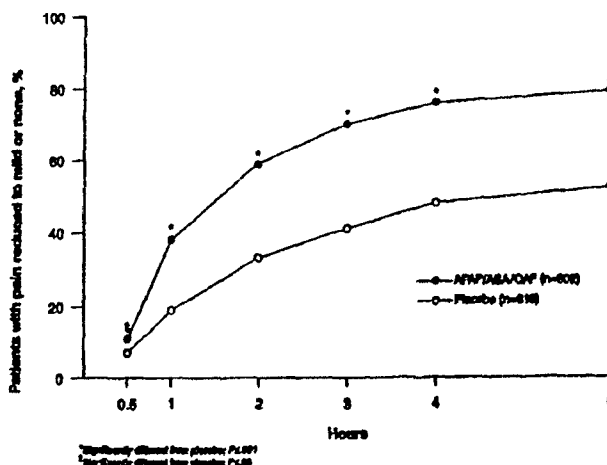


604
609

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/60	A1	(11) International Publication Number: WO 99/03475
		(43) International Publication Date: 28 January 1999 (28.01.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/13328		(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 25 June 1998 (25.06.98)		
(30) Priority Data: 60/052,426 14 July 1997 (14.07.97) US 09/021,284 10 February 1998 (10.02.98) US		
(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; 345 Park Avenue, New York, NY 10154 (US).		
(72) Inventors: ARMELLINO, Joseph, J.; 13 East Fox Chase Road, Chester, NJ 07930 (US). KOSLO, Randy, J.; 3 Tindall Trail, West Windsor Township, NJ 08512 (US).		
(74) Agent: ZELLER, Charles, J.; Bristol-Myers Squibb Company, 2 Blachley Road, Stamford, CT 06922 (US).		Published With international search report.

(54) Title: USE OF COMPOSITIONS CONTAINING THE COMBINATION OF ACETAMINOPHEN, ASPIRIN AND CAFFEINE TO ALLEVIATE THE PAIN AND SYMPTOMS OF MIGRAINE



(57) Abstract

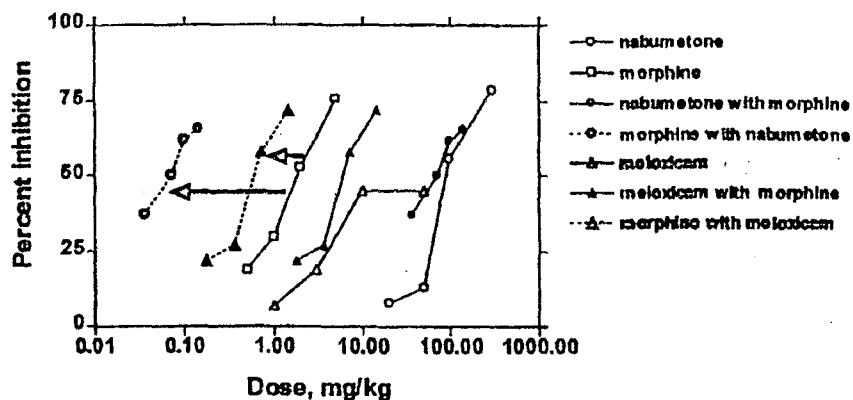
The invention provides a safe and economical nonprescription combination of acetaminophen, aspirin and caffeine (APAP/ASA/CAF) for use in treating migraine pain and the cluster of symptoms characteristic of migraine attack, such as nausea, photophobia, phonophobia and functional disabilities. In accordance with the present invention, the use of the APAP/ASA/CAF combination is also effective in aborting the prodrome phase of a migraine attack, prior to the onset of the migraine-associated symptoms, aborting the symptoms of migraine attack prior to the onset of severe, throbbing migraine pain, and aborting migraine pain after a migraine has fully developed. In accordance with the present invention, the efficacy of the APAP/ASA/CAF combination treatment in reducing and eliminating migraine pain is at a parity with the efficacy of sumatriptan, a known, but dissimilar, anti-migraine agent, used at similar dosing regimens. Use of the APAP/ASA/CAF combination composition treatment at the unit dose also advantageously reduces/obviates the need of the migraine sufferer to re-dose or re-medicate at the end of the dosing period in accordance with the present invention.

605
610

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61F 2/02, A61K 9/20, 9/28, 9/48, 13/02		(11) International Publication Number: WO 99/13799
A1		(43) International Publication Date: 25 March 1999 (25.03.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/19516		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 17 September 1998 (17.09.98)		
(30) Priority Data: 60/059,195 17 September 1997 (17.09.97) US		
(71) Applicant (for all designated States except US): EURO-CELTIQUE, S.A. [LU/LU]; 122, boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU).		
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BURCH, Ronald, M. [US/US]; 12A Powder Horn Hill Road, Wilton, CT 06897 (US). GOLDENHEIM, Paul, D. [US/US]; 4 Bald Hill Place, Wilton, CT 06897 (US). SACKLER, Richard, S. [US/US]; 25 Windrose Way, Greenwich, CT 06830 (US).		
(74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson, Davidson & Kappel, LLC, 15th floor, 1140 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).		Published With international search report.

(54) Title: SYNERGISTIC ANALGESIC COMBINATION OF OPIOID ANALGESIC AND CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR /



(57) Abstract

The invention relates to the use of a combination of an opioid analgesic together with a COX-2 inhibitor.



US005972916A

606
644**United States Patent** [19][11] **Patent Number:** **5,972,916****Armellino et al.**[45] **Date of Patent:** **Oct. 26, 1999**

[54] **COMPOSITIONS CONTAINING THE
NONPRESCRIPTION COMBINATION OF
ACETAMINOPHEN, ASPIRIN AND
CAFFEINE TO ALLEVIATE THE PAIN AND
SYMPTOMS OF MIGRAINE**

[75] **Inventors:** **Joseph Armellino**, Chester; **Randy
Koslo**, West Windsor Township, both of
N.J.

[73] **Assignee:** **Bristol-Myers Squibb Company**, New
York, N.Y.

[21] **Appl. No.:** **09/021,284**

[22] **Filed:** **Feb. 10, 1998**

Related U.S. Application Data

[60] **Provisional application No.** 60/052,426, Jul. 14, 1997.

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/60; A61K 31/52;
A61K 31/165**

[52] **U.S. Cl.** **514/165; 514/264; 514/630**

[58] **Field of Search** **514/264, 165,
514/630**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,080,287	3/1963	Lewenstein	167/65
4,017,614	4/1977	Wild	424/232
4,585,866	4/1986	Fozard et al.	546/129
4,758,433	7/1988	Johnson et al.	424/195.1
5,273,759	12/1993	Simmons	424/465
5,538,959	7/1996	Mauskop	514/165

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

19502789 A1	8/1996	Germany
5504618	10/1978	Japan
2034533	5/1995	Russian Federation
2101014	1/1998	Russian Federation
277525	2/1993	Sierra Leone
9507082	3/1995	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Bosse et al., Treatment of headaches of very different origin, *Therapiewoche* 38, 3879-3884 (1998).

Physicians' Desk Reference for nonprescription drugs, 1990, p. 530.

Rasmussen, Birthe Krogh, et al., Impact of headache on sickness, absence and utilization of medical services: a Danish population study, *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1992; 46:443-446.

Lipton, Richard B., M.D., Gallup Poll of Migraine Sufferers, *Headache Newsletter*, Nov. 1995, American Council for Headache Education, Woodbury, N.J. 08096.

Edmeads, John et al., Impact of Migraine and Tension-Type Headache on Life Style, Consulting Behavior, and Medication Use: A Canadian Population Survey, the *Canadian Journal of Neurological Sciences*, May 1993, vol. 20, No. 2, p. 131-7.

Editorial, Over-the-Counter Medication and the Treatment of Migraine, *Headache* 1994; 34:547-548.

Stang, Paul E., Ph.D., PA-C, et al., Migraine: Patterns of healthcare use, *Neurology*, Jun. 1994, 44(Suppl4): S47-S55.

Olesen, J., A review of current drugs for migraine, *J. Neurol* (1991) 238:S23-S27.

Laska, Eugene M., Ph.D., et al., Caffeine as an Analgesic Adjuvant, *JAMA*, Apr. 6, 1984; vol. 251, No. 13, p. 1711-18.

Migliardi, Joseph R., MD., et al., Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 56, No. 5, p. 576-86.

Rasmussen, Birthe Krogh, et al., Migraine, Epidemiology, Headaches, Chapter 22, p. 169-173, Raven Press, New York, N.Y., 1993.

Solomon, Glen D., M.D. FACP, Therapeutic Advances in Migraine, *J. Clin. Pharmacol* 1993; 33: 200-209.

RoteListe 1995, p. 256.

Drug Launch, 94: 15622 (Aug. 1986).

Lehmann, Horst, et al., Studies on the Chronic Oral Toxicity of an Analgesic Drug Combination Consisting of Acetylsalicylic Acid, Paracetamol and Caffeine in Rats Including an Electron Microscopical Evaluation of Kidneys, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46(II), 895-905(1996).

G. Haag, Elzack-Oberprechtal; *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1998: pp. 229-234.

Hans-Christoph Diener, Klaus-Ulrich Bühler, Johannes Dichgans, Stefan Geiselhart, Dieter Gerber, Erich Scholz, Tübingen; *Arzneimitteltherapie*, vol. 6, No. 5, 1988, pp. 156-164.

Primary Examiner—Phyllis G. Spivack

Attorney, Agent, or Firm—Charles J. Zeller; Thomas R. Savitsky

[57]

ABSTRACT

The invention provides a safe and economical nonprescription combination of acetaminophen, aspirin and caffeine (APAP/ASA/CAF) for use in treating migraine pain and the cluster of symptoms characteristic of migraine attack, such as nausea, photophobia, phonophobia and functional disabilities. The use of the APAP/ASA/CAF combination is also effective in aborting the prodrome phase of a migraine attack.

17 Claims, 4 Drawing Sheets

15. Migliardi J R, Armellino J J, Friedman M, Gillings D B, Beaver W T. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:576-586.
 16. Laska E M, Sunshine A, Mueller F, Elvers W B, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984;251:1711-1718.
 17. Olesen J. A review of current drugs for migraine. *J. Neurology.* 1991; 238(suppl 1):S23-S27.
 18. Solomon G D. Therapeutic advances in migraine. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:200-209.
 19. Stewart W F, Lipton R B, Population-based clinical trials in headache. Olesen J, Tfelt-Hansen, P, eds. *Headache Treatment: Trials Methodology and New Drugs*, New York, N.Y.: Raven Press; 1997:65-70.
 20. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988;8(suppl 7): 1928.
- What is claimed is:
1. A method for treating migraine pain and the cluster of symptoms characteristic of a migraine attack, the symptoms selected from the group consisting of nausea, photophobia, phonophobia and functional disability, comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and one or more of said symptoms characteristic of migraine.
 2. The method according to claim 1, wherein two or more of said symptoms characteristic of migraine are reduced or eliminated.
 3. The method according to claim 1, wherein said composition is administered in a solid oral dosage form.
 4. The method according to claim 3, wherein said dosage form is selected from the group consisting of tablets, pills, caplets and capsules.
 5. The method according to claim 1, wherein said composition is administered as a suppository.
 6. The method according to claim 4, wherein a single tablet, pill or capsule of said solid dosage form comprises acetaminophen in an amount of from about 200 to about 300 mg; aspirin in an amount of from about 200 to about 300 mg; and caffeine in an amount of about 55 to about 100 mg.
 7. The method according to claim 5, wherein said composition comprises acetaminophen in an amount of 250 mg; aspirin in an amount of 250 mg; and caffeine in an amount of 65 mg.
 8. The method according to claim 5, wherein two tablets, pills or capsules are administered to the human host about every four to six hours.

9. The method according to claim 7, wherein said composition is not readministered to said subject more frequently than once every six hours.
10. The method according to claim 1, wherein the amount of composition administered is effective to reduce or eliminate the migraine pain and two or more of said symptoms characteristic of migraine.
11. The method according to claim 1, wherein the amount of composition administered is effective to reduce or eliminate the migraine pain and three or more of said symptoms characteristic of migraine.
12. The method according to claim 1, wherein the amount of composition administered is effective to reduce or eliminate the migraine pain and all four of said symptoms characteristic of migraine.
13. A method of aborting a migraine attack, wherein the migraine attack is characterized by any one of the symptoms selected from the group consisting of nausea, photophobia, phonophobia and functional disability, comprising administering to a human subject during the prodrome phase of the migraine attack a migraine abortive effective amount of a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin and caffeine.
14. A method for treating migraine pain and nausea characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and nausea characteristic of a migraine attack.
15. A method for treating migraine pain and photophobia characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and photophobia characteristic of a migraine attack.
16. A method for treating migraine pain and phonophobia characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and phonophobia characteristic of a migraine attack.
17. A method for treating migraine pain and functional disability characteristic of a migraine attack comprising administering to a human subject a composition comprising a combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in an amount effective to reduce or eliminate the migraine pain and functional disability characteristic of a migraine attack.

* * * * *

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



600

613

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/52 // (A61K 31/52, 31:405)	A1	(11) International Publication Number: WO 99/01135 (43) International Publication Date: 14 January 1999 (14.01.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/04176 (22) International Filing Date: 1 July 1998 (01.07.98) (30) Priority Data: 9714081.8 3 July 1997 (03.07.97) GB 9718270.3 28 August 1997 (28.08.97) GB (71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (71) Applicant (for all designated States except GB US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HARDING, Valerie, Denise [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). BILLOTTE, Anne [FR/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (74) Agents: RUDDOCK, Keith, Stephen et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ELETRIPTAN HEMISULPHATE AND CAFFEINE		
(57) Abstract		
<u>The present invention provides an aqueous pharmaceutical composition comprising from 5 to 200 mg/ml of eletriptan hemisulphate and from 0.5 to 2.0 % weight/volume of caffeine.</u>		

609
644

-14-

CLAIMS

1. An aqueous pharmaceutical composition comprising from 5 to 200
mg/ml of eletriptan hemisulphate and from 0.5 to 2.0% weight/volume of
5 caffeine.
2. A composition as claimed in claim 1 comprising from 40 to
160mg/ml of eletriptan hemisulphate.
3. A composition as claimed in claim 1 or 2 comprising from 60 to
120 mg/ml of eletriptan hemisulphate.
- 10 4. A composition as claimed in any one of the preceding claims
comprising from 1.0 to 2.0% weight/volume of caffeine.
5. A composition as claimed in any one of the preceding claims
further comprising an anti-oxidant.
6. A composition as claimed in claim 5 wherein the anti-oxidant is
15 citric acid.
7. A composition as claimed in claim 6 wherein up to and including
1.0% weight/volume of citric acid is present.
8. A composition as claimed in claim 7 wherein from 0.2 to 0.4%
weight/volume of citric acid is present.
- 20 9. A composition as claimed in claim 5 wherein the anti-oxidant is
ascorbic acid.
10. A composition as claimed in any one of the preceding claims
further comprising ethanol.
11. A composition as claimed in claim 10 wherein up to and including
25 20.0% weight/volume of ethanol is present.
12. A composition as claimed in claim 11 wherein from 2.0 to 10.0%
weight/volume of ethanol is present.
13. A composition as claimed in claim 12 wherein from 2.0 to 6.0%
weight/volume of ethanol is present.
- 30 14. A composition as claimed in any preceding claim that is buffered
to a pH of from 4.0 to 9.0.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



610

615

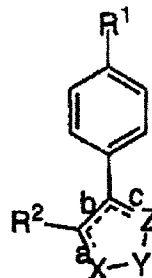
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 277/02, 275/02, 307/02, 333/04 A61K 31/33, C07C 305/18, 307/02		A3	(11) International Publication Number: WO 95/00501
			(43) International Publication Date: 5 January 1995 (05.01.95)
(21) International Application Number: PCT/CA94/00318		[CA/CA]; 13199 Edison Crescent, Pierrefonds, Quebec H8Z 1Y5 (CA). LEGER, Serge [CA/CA]; 51 Lamarche, Dollard des Ormeaux, Quebec H9B 3E5 (CA). THERIEN, Michel [CA/CA]; 944 21st Avenue, Laval, Quebec H7R 2R2 (CA). (74) Agent: MURPHY, Kevin, P.; Swabey, Ogilvy, Renault, Suite 800, 1001 de Maisonneuve Boulevard West, Montreal, Quebec H3A 3C8 (CA). (81) Designated States: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 9 June 1994 (09.06.94)			
(30) Priority Data: 082,196 24 June 1993 (24.06.93) US 179,467 10 January 1994 (10.01.94) US			
(60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 179,467 (CIP) Filed on 10 January 1994 (10.01.94)			
(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK FROSST CANADA INC. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9H 3L1 (CA).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DUCHARME, Yves [CA/CA]; 4501 Kensington, Montreal, Quebec H4B 2W6 (CA). GAUTHIER, Jacques, Yves [CA/CA]; Apartment 2, 540 Odette Oligny, Laval, Quebec H7N 5Z4 (CA). PRASIT, Petpiboon [CA/CA]; 177 Argyle Drive, Kirkland, Quebec H9H 5A6 (CA). LEBLANC, Yves [CA/CA]; 8 Lafford, Kirkland, Quebec H9J 3Y3 (CA). WANG, Zhaoyin			
		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments. (88) Date of publication of the international search report: 13 April 1995 (13.04.95)	

(54) Title: PHENYL HETEROCYCLES AS CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS

(57) Abstract

The invention encompasses the novel compound of formula (I) useful in the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases. The invention also encompasses certain pharmaceutical compositions for treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases comprising compounds of formula (I).



(I)

Proprietary Name Search Results from "OTC" table for query on "excedrin."

Appl No	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
020802	Yes	ACETAMINOPHEN; ASPIRIN; CAFFEINE	Tablet; Oral	250MG;250MG;65MG	EXCEDRIN (MIGRAINE)	BRISTOL MYERS

Search results from the "OTC" table for query on "020802."

Active Ingredient:	ACETAMINOPHEN; ASPIRIN; CAFFEINE
Dosage Form;Route:	Tablet; Oral
Proprietary Name	EXCEDRIN (MIGRAINE)
Applicant:	BRISTOL MYERS
Strength:	250MG;250MG;65MG
Application Number:	020802
Product Number:	001
Approval Date:	JAN 14, 1998
Reference Listed Drug:	Yes
RX/OTC/DISCN:	OTC
Patent and Exclusivity Info for this product:	Click Here

Patent and Exclusivity Search Results from query on 020802 001.

Patent Data

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration	Exp Code
020802	001	4943565	JUL 24,2007	
020802	001	5972916	JUL 14,2017	U-296

TRATAMIENTO DE CEFALEA

612 617

La cefalea es uno de los dolores más comunes experimentado por el ser humano. Su intensidad más frecuente va de leve a moderada, el paciente en algunas oportunidades coexiste con su dolor, pero en otras es muy severo. Es responsable del 3-5% de los pacientes en la práctica primaria. Un porcentaje mayoritario las cefaleas son de causa psicógena, un mínimo porcentaje que es mucho menor al 10%, pueden corresponder a causa orgánica.

La terapia efectiva combina empatía, atención afectuosa, junto a una buena anamnesis y un examen físico (especial atención al examen neurológico), algunos pacientes suelen estar asustados y preocupados por la causa que produce este dolor. Las expectativas del paciente con relación a la efectividad de la terapia y la expectativa de encontrar alivio definitivo, hay que volverlo a la realidad y explicar con cautela que en la mayoría de los casos lograremos probablemente un alivio significativo.

*Servicio de Medicina Interna
Hospital Gmo. Grant B., Concepción*

I. Cefaleas leves a moderadas

Muchos dolores leves responden bien a los AINES o analgésicos como el acetaminofeno, en pacientes con úlcera gástrica o gastritis pueden ser indicados AINES y en especial inhibidores de la COX-2 Meloxicam (Mobex, Zix), pues de esta manera obviámos el efecto sobre la mucosa gástrica que tienen los tradicionales inhibidores de la COX-1.

Si no hay respuesta pueden ser usados en mezcla con codeína. El repetido uso de estas mezclas, puede producir dependencia o cefalea de rebote. Para cefalea más severas esa combinación de drogas a menudo combinadas con cafeína suelen ser efectivas si su uso es intermitente y controlada.

I. Migraña aguda o jaqueca

Es un tipo de cefalea vascular que se presenta en forma recurrente, puede estar precedida de síntomas como fotofobia, alteraciones del ánimo, del olfato, etc. Se acompañan con frecuencia de náuseas y vómitos. La neurobiología de la migraña y sitios de acción de los diferentes agentes no está del todo definido. La migraña es producida por inflamación de los vasos sanguíneos de la duramadre, la inflamación resulta de las salidas de neuropéptidos, los que van a producir intensa vasodilatación y extravasación hacia las paredes de los vasos distendidos con transmisión del dolor vía ganglio trigémino.

Manejo de la Migraña:

1. Tratar de identificar las causas que gatillan la migraña, probablemente estrés, ansiedad, factores hormonales (menstruaciones, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo), dieta (chocolates, queso, vino tinto, cerveza...), olores fuertes, perfumes, cigarrillo.
2. **Analgésicos:**



6-8

La migraña leve a moderada puede ser manejada efectivamente con analgésicos comunes tipo acetaminofeno o aspirinas y cafeína.

3. **Derivados del Ergot**

La Ergotamina es conocida, utilizada y se encuentra en varios preparados con frecuencia con antinauseosos como cafeína.

Los efectos colaterales no deseados de la Ergotamina incluye parestesias, contracciones musculares, claudicación dedos fríos, esas reacciones deben alertar al médico ya que el vasoespasmo periférico es potencialmente peligroso.

La Ergotamina es un vasoconstrictor poderoso y en raros casos puede producir vasoespasmo permanente irreversible resultando en gangrena de los dedos. Está contraindicado en pacientes con enfermedad vascular periférico, insuficiencia coronaria, tromboflebitis e hipertensión, en la mujer durante el embarazo y la lactancia y en edad avanzada.

La Ergotamina oral es fácil de usar pero puede producir náuseas y es pobremente absorbida. Las formulaciones sublinguales también pueden producir náuseas, pero son mejor absorbidas, existen en forma de supositorios (U.S.A.). Puede ser administrada durante el ataque o en el período del aura.

4. **Dihidroergotamina DHE**

Es químicamente similar pero difiere farmacológicamente, tiene menos efecto vasoconstrictor arterial, lo que la hace más segura que la Ergotamina.

Se encuentra disponible sólo en forma inyectable 1mg/ml para administración IM o EV.

Metoclopramida puede se administrada media hora antes con la finalidad de evitar las náuseas 10 mg IM o EV.

Cuando se usan EV pueden ser dadas juntas, lentamente vía heparinizada para evitar flebitis.

Antidopaminérgicos con acción antieméticos, Clorpromazina puede ser usados en urgencia 25 mg EV o 5-10 mg. EV. Puede causar hipotensión, sedación y pueden desencadenar convulsiones y distonias musculares.

5. **Sumatriptan** (Liotrex oral 100 mg., Vectax ampolla de 6 mg. oral 100 mg.) Ha llegado a ser la droga de elección para la migraña.

Se encuentra disponible en forma subcutánea 6 mg en 0.5 ml. y la forma oral de 25-50 mg. por tableta. Con Sumatriptan SC se alivia la cefalea y los síntomas asociados, náusea fotofobia, letargo generalmente en 10-30 minutos. Si no se obtiene alivio una segunda dosis puede ser administrada después de una hora. Lo máximo recomendado es 2 inyecciones en 24 hrs. La forma oral es recomendada dosis inicial de 25-50 mg. una segunda dosis dos horas después, máximo 300 mg. al día.

Por su acción vasoconstrictora debe prescribiere con precaución, contraindicado en pacientes con

614

615

enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, antecedentes AVC, epilepsia, embarazo. El paciente debe ser vigilado especialmente al usar por primera vez. Controlar el ejercicio por el riesgo de enfermedad coronaria no conocida (postmenopausia, fumadores, obesidad, diabetes...). Se ha reportado efecto tóxico sobre la retina cuando se usa a largo plazo. En un estudio hecho en mujeres en edades de 33-62 años sin antecedentes de isquemia, ni factores condicionantes, estudiadas por emisión de positrones no se encontró cambios en la perfusión miocárdica global ni regional.

En estudios con dosis nasal de 5, 10, 20 mg. de Sumatriptan este fue bien tolerado, efectivo, no produjo problema nasal, sólo leves alteraciones del gusto (se usó 3 veces al día por 4 días).

Mecanismo de acción: Alivia el dolor de la migraña por inhibición de la transmisión del dolor desde las ramas periféricas del trigémino a los vasos sanguíneos cerebrales y duramadre. Su acción es agonista (estimulador) de los receptores de serotonina presináptico (5HT_{1D}), los que están presentes en los vasos sanguíneos incluyendo la duramadre. La activación de este receptor por Sumatriptan causa vasoconstricción e inhibe la salida de neuropéptidos inflamatorios relacionados con el dolor como sustancia P y otros que controlan la fuente del dolor en la migraña.

Nuevos derivados como el Zolmitriptan atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan sobre los receptores en el núcleo del nervio trigémino, en la médula en el cordón cervical superior lo que da además del bloqueo central un bloqueo periférico. Naratriptan es otra de las nuevas drogas aprobada en Europa, (en los EE.UU. en la última etapa de los trabajos clínicos).

Butorphanol.

Transnasal Butorphanol (Stadol NS) es un potente analgésico que puede aliviar el dolor en la migraña, su uso es limitado a dos inhalaciones por semana, puede producir efectos no deseados y dependencia, los pacientes con frecuencia experimentan disforia desagradable. El dispensador provee 14 dosis, razón por la cual requiere un control estricto por parte del médico.

Valproato de Sodio.

Suprime la inflamación neurogénica y atenúa la neurotransmisión. Altera los niveles excitatorios e inhibitorios de los neurotransmisores. Dosis diaria de 500 mg.

- Migraña en algunas condiciones especiales

- **Embarazo:** Los antiyaquecosos atraviesan la barrera placentaria y pueden dañar el feto. El acetaminofeno es considerado seguro pero su eficacia es usualmente escasa. Meperidine (Demerol) puede ser considerado en último término, con bastante precaución. Generalmente las jaquecas disminuyen en el último trimestre.
- **La depresión** puede complicar una migraña y hace más difícil de tratar: El Divalproato de Sodio suele ser efectivo en jaqueca con desorden bipolar, también es efectivo en ataques de pánico con migraña. Las benzodiazepinas no son recomendables por la probable dependencia.

65

620

- Profilaxis de Migraña

Debe ser considerada en aquellos pacientes que tienen 2-3 ataques en el mes o en aquellos que tienen 1 ataque pero prolongado. La profilaxis puede ser necesaria 6-9 meses e incluso, en forma definitiva.

Los principales agentes utilizados son los Beta bloqueadores adrenérgicos Propanolol, Atenolol... (excepto asmáticos, insuficiencia cardíaca, diabetes). En un estudio controlado se demostró una reducción de migraña en relación con placebo de 76%.

Bloqueadores de los canales del Calcio Nifedipino Diltiazem... Vasodilatadores, Fluranizina.

Antidepresivos: Entre ellos la Amitriptilina, Fluoxetina. Tienen bastantes efectos colaterales por lo tanto, es reservada para cuando no podemos usar algunas de las enunciadas.

III. Cefaleas agrupadas o Migraña Cluster

Son cefaleas que evolucionan en forma periódica, períodos que pueden durar semanas, el paciente presenta por lo menos un episodio diario, generalmente de instalación brusca sin prodromos. Aunque es de tipo vascular predomina en hombres entre la tercera y sexta década de la vida.

Esta forma severa de dolor de cabeza es muy difícil de tratar. Múltiples indicaciones terapéuticas se pueden necesitar por lo tanto, lo más importante, y hay que poner mayor énfasis, es en la prevención. Ergotamina sublingüal, DHE parenteral, Sumatriptan subcutáneo.

Inhalación de oxígeno al 100%, 7 litros por minuto por 20 minutos y repetir después de 5 minutos de descanso.

Profilaxis, evitar factores que gatillan el síntoma, entre las terapias empleadas está el Verapamilo 120-180 mg/día, Litio 300-900 mg., 60 mg. de Prednisona e ir disminuyendo. La Lidocaína en spray nasal también se ha descrito ser efectiva.

IV. Cefalea tensional

Este dolor es usualmente de menor intensidad que la jaqueca o migraña y con frecuencia, los pacientes se automedican. Esta cefalea generalmente se acompaña de dolor de cuello, hombros, con contractura muscular.

V. Cefalea crónica diaria

Este grupo de pacientes debe ser derivado a un centro de especialidad, especialmente pensando en usar DHE durante las primeras 24 hrs. Metoclopramida 10 mg. EV por 2-3 dosis. DHE se mantiene durante 2-3 días hasta que remita el dolor. Analgésicos como el Ketorolaco o AINEs como Naproxen 500 mg. dos veces al día o Meloxicam, 20 mg.

Terapia de apoyo no farmacológicas

Explorar las causas que desencadenan el dolor de cabeza, ambiente psicosocial que rodea al

616

621

paciente. En ocasiones es necesario aconsejar apoyo con sesiones tendientes a mejorar su relación con el entorno.

Terapias físicas, especialmente aquellas dedicadas a la relajación, en general, cualquier tipo de actividad física va a tener un efecto positivo sobre el dolor, especialmente cuando se incorpora como un hábito de vida.

Es importante un cambio en el estilo de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lewis PJ Neurology 1997 48 (6) 1542-50.
2. Mathew NT Neurol Clin. 1997; 15:61-83.
3. Goadsby PJ Neurol Clin 1997; 15 (1):27-42.
4. MLTfeld-Hansen P Neurol Clin 1997; 15: 153-165.
5. Diamond S., Diamond ML Postgrad Med. 1997; 10: 169-172.

Anterior

617 622

Nuevas entidades moleculares que recibieron una revisión prioritaria por parte de la FDA

Abacavir sulfato (Ziagen, Glaxo Wellcome), un nucleosido inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento oral de infección por HIV.

Capecitabine (Xeloda, Roche), un carbamato de fluoropirimidina para el tratamiento de la metastasis refractaria del cáncer de mama.

Celecoxib (Celebrex, Searle, conjuntamente con Pfizer), un inhibidor oral de la ciclooxigenasa tipo 2 para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

Efavirenz (Sustiva, DuPont), un no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento oral de infección por HIV.

Eptifibatide (Integrilin, COR Therapeutics, conjuntamente con Schering-Plough), una glicoproteína antagonista de los receptores IIb/IIIa para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

Fomivirsen sódico (Vitravene, Isis), un antisense compound administrado por inyección intravitreal para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus.

Leflunomida (Arava, Hoechst Marion Roussel), un inhibidor oral de la síntesis de pirimidina, para **relieve** los signos y síntomas de la artritis reumatoide y retardar los daños.

Lepirudina (Refludan, Hoechst Marion Roussel), un analogo de la hirudina para la anticoagulación en pacientes con trombocitopenia heparino-inducida y enfermedad tromboembólica.

Rifapentina (Priftin, Hoechst Marion Roussel), un antibacteriano oral para el tratamiento de tuberculosis.

Sacrosidasa (Sucraid, Orphan Medical), terapia oral de remplazamiento para la deficiencia de sucrosa en pacientes con deficiencia sucrosa-isomaltosa congénita.

Sildenafil citrato (Viagra, Pfizer), un inhibidor oral de la fosfodiesterasa tipo 5 para el tratamiento de la disfunción erectil.

Technetium Tc 99m apcitide (AcuTect, Diatide), uso en la visualización de trombosis venosa aguda de las extremidades inferiores.

Talidomida (Thalomid, Celgene), un inhibidor del factor necrótico tumoral alfa (TNF-alpha) para el tratamiento de manifestaciones cutáneas de eritema nodoso leproso.

Tirotropin alfa (Thyrogen, Genzyme, conjuntamente con Knoll), para pruebas de seguimiento en pacientes con cáncer de tiroides.

Tirofiban hidrocloreuro (Aggrastat, Merck), una glicoproteína antagonista de los receptores IIb/IIIa para el tratamiento de el síndrome agudo coronario.

618 623

Valrubicin (Valstar, Anthra), un análogo de antraciclina lipofílica para el tratamiento intravesical de carcinoma BCG-refractario in situ de la vejiga urinaria.

Nuevas entidades moleculares que recibieron una revisión estándar por parte de la FDA

Brinzolamida (Azopt, Alcon), un inhibidor de la anhidrasa carbónica, tópico, para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma.

Candesartan cilexetil (Atacand, Astra), un antagonista de los receptores de la angiotensina II para el tratamiento de la hipertensión.

Citalopram hidrobromide (Celexa, Forest), un inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina para el tratamiento de la Depresión.

Loteprednol etabonate (Lotemax, Bausch & Lomb), un corticosteroide tópico para el tratamiento de la inflamación posterior a cirugía ocular y para el tratamiento de otras condiciones inflamatorias oculares.

Modafinil (Provigil, Cephalon), un agente oral para incrementar el tiempo de vigilia en pacientes con narcolepsia.

Montelukast sódico (Singulair, Merck), un antagonista de los receptores de los leucotrienos D4 para el tratamiento profiláctico y crónico de asma en pacientes mayores de 6 años.

Naratriptan hidrohcloride (Amerge, Glaxo Wellcome), un agonista de los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} para el tratamiento de ataques de migraña.

Paricalcitol (Zemplar, Abbott), un análogo de la vitamina D para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con falla renal crónica.

Risedronate sódico (Actonel, Procter & Gamble, conjuntamente con Hoechst Marion Roussel), un bisfosfonato oral para el tratamiento de la enfermedad de Paget en hueso.

Rizatriptan benzoato (Maxalt, Merck), un agonista de los receptores de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} para el tratamiento de ataques de migraña.

Sevelamer hydrochloride (RenaGel, Geltex and Genzyme), un agente oral para reducir los niveles de fósforo en suero en pacientes con hemodiálisis.

Telmisartan (Micardis, Boehringer Ingelheim), un antagonista oral de los receptores de la angiotensina II para el tratamiento de hipertensión.

Tolcapone (Tasmar, Roche), un inhibidor oral de catecol-O-metiltransferasa, para utilizarse conjuntamente con levodopa y carbidopa en la enfermedad de Parkinson.

619 23
624

Tolterodine tartrato (Detrol, Pharmacia & Upjohn), un antagonista de los receptores muscarínicos para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

Biologicos (excluyendo diagnósticos):

Antitimocito globulina, conejo (Thymoglobulin, SangStat), un anticuerpo policlonal para el tratamiento de rechazo de trasplantes renales.

Basiliximab (Simulect, Novartis), un anticuerpo monoclonal quimerico para la prevención de rechazo agudo en trasplantes renales.

Toxoides diftéricos y tetánicos, y vacuna adsorbida pertussis (Certiva, North American Vaccine and Abbott), para inmunización de infantes y niños.

Etanercept (Enbrel, Immunex, comarketed by Wyeth-Ayerst), el cual actúa modulando la respuesta inmune TNF-alfa-inducida y la respuesta inflamatoria, para el tratamiento de artritis reumatoide de moderada a severa.

Infliximab (Remicade, Centocor), un anticuerpo monoclonal quimerico que neutraliza la actividad de TNF-alfa, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Vacuna para la enfermedad de Lyme (Lymerix, SmithKline Beecham), para la inmunización contra la enfermedad de Lyme en pacientes de 15 a 70 años de edad.

Palivizumab (Synagis, MedImmune), un anticuerpo monoclonal humanizado para la prevención de serias enfermedades de vías respiratorias inferiores causadas por virus sincicial respiratorio en infantes de alto riesgo.

Vacuna Rotavirus, oral (RotaShield, Wyeth Ayerst), para la prevención de gastroenteritis por rotavirus.

Trastuzumab (Herceptin, Genentech), un anticuerpo monoclonal humanizado para el tratamiento de metastasis en cáncer de mama en mujeres que sus tumores expresen factor de crecimiento HER2.

Fuente:

1998 Drug and Biological Approvals

Am J Health Syst Pharm, Volume 56(5).March 1, 1999.412

[Regresar](#)

620 *620*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02039187 000000005 Folios: 67
Fecha (AMD): 2002-11-26 15:54:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 403 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000170007-2

IMPORTE DE CADA : 02 - 70.957
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DET	NO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
01	001	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	0157005	26/11/2002	1,017,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	11. PRESENTACION DE RESERVACIONES	
12	12. MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	201,000.00
	TOTAL	\$ 201,000.00

MON. CREDITOS EN MIL Pesos


FIRMA: _____

BOLETO DE CASH 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

621

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00039187 00300005

Folios: 67

Fecha (AMD): 2002-11-26 15:54:43

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800170007 2

MONTO TOTAL DE CADA : 02 78,950
NOVIEMBRE 26 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

CONCEPTO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VL. PAGO
CONSIGNACION	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3159005	26.11.2002	1,617,000.00

***** CONCEPTOS *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
12 MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	204,000.00
TOTAL	204,000.00

MONTO TOTAL DE LOS PAGOS

Firma

MONTO DE CADA PAGO AL EXPEDIENTE N° _____

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

622/27

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT. 800170029-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 60039167 60000085

Folios: 67

Fecha (AMD): 2002-11-26 15:54:43

Tramite: 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 480 OPOSICION

Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

CONCEPTO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CONSIGNACION	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3169065	26/11/2002	1,817,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
31 PRODUCCION DE TERMINOS	31 PRODUCCION DE TERMINOS	57,000.00
TOTAL:	\$	57,000.00

CONCEPTO: SEETE MIL PESOS



CONCEPTO: SOLICITADO 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

628
623

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176085-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039187 00000005 Folios: 67
Fecha (AMD): 2002-11-26 15:54:43
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 403 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMA ORIGINAL DE DATA : 02 78,911
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

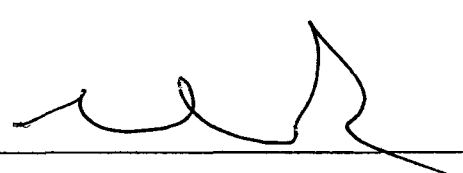
***** CONSIGNACION ****

SEC	OTC	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	VAL. PAGO	FECHA PGO	V. PAGO
001	001	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	3157000	26/11/2002	1,317,000.00

***** CONCEPTO ****

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
001 001 001 PROPOSCA DE TERMINOS	31 PROPOSCA DE TERMINOS	57,000.00
TOTAL :		57,000.00

CONCEPTO : SEITE MIL PESOS

RECEPCION : 

RECEPCION DE DATA RELICADO 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

SD
concedido



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 38826

Por la cual se acepta un desistimiento

Rad. Exp. N° 00-39187

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO:

El solicitante, a través de apoderado debidamente facultado para el efecto, desistió de la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente indicado en la referencia, en los términos del artículo 12 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Aceptar el desistimiento de la solicitud de que se da cuenta en la parte considerativa.

ARTICULO SEGUNDO: Hacer las anotaciones correspondientes y archivar el expediente.

ARTICULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 29 de mayo de 2002

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Avenida 82 N° 10 – 62 Piso 6.
Bogotá, D.C.

202021

CARLOS GERMAN CAYCEDO ESPINEL
EL SUSCRITO SECRETARIO GENERAL DE INDUSTRIA Y COMERCIO, EN VISTA DE LA COPIA FOTOSTATICA QUE SE LE ENTREGA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA:
EL SECRETARIO GENERAL AS-800

Oficina 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Commutador: 382 0840
Fax: 350 522
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., C