

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION  
2000-12**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>OPOSICION A:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención<br><input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br><input type="checkbox"/> Diseño Industrial<br><input type="checkbox"/> Esquema de Trazado para Circuitos Integrados<br><input type="checkbox"/> Marcas de Productos o Servicios | <input type="checkbox"/> Marca Colectiva<br><input type="checkbox"/> Marca de Certificación<br><input type="checkbox"/> Lema Comercial                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>SOLICITUD PUBLICADA</b><br>Número del expediente: 00 033 396<br>Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.<br>Apoderado: CARLOS R. OLARTE<br>Título de la nueva creación o denominación del signo:<br>"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE RECEPTORES 5HT1 EN COMBINACIÓN CON UN INHIBIDOR DE LA CICLOOXIGENASA 2(COX-2) PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA"<br>Gaceta: 517 de 27/06/2002, Página 321 – Número de Publicación 509 |                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>OPOSICION PRESENTADA POR:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>OPOSITOR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nombre: (1) Tecnoquímicas S.A.<br>(2) Lafrancol S.A.<br><br>Dirección: (1) Calle 23 No. 7-39<br>(2) Diag. 107 No. 36-45<br><br>Teléfono: (1) (092) 882.55.55<br>(2) 622.04.66<br><br>Fax: (1) (092) 883.88.59<br>(2) 236.55.34<br><br>Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C.                                                                                                                                                                   | <b>IDENTIFICACION</b><br><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input checked="" type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br><br>Número: (1) 890 300 466-5<br>(2) 890 301 463 -8 |
| <b>REPRESENTANTE O APODERADO (74)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nombre: José Luis Reyes Villamizar<br>Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205<br>Teléfono: 621.26.31<br>E-mail: jlreyesv@colomsat.net.co<br>Fax: 621.25.42<br>Domicilio: Bogotá, D.C.                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>IDENTIFICACION</b><br><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br><br>Número: 79'152.473 de Usaquéen TP 44655         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:</b> |
| <b>Causal:</b> Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título 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) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |
| <b>Justificación:</b> 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 celecoxib y valdecoxib, 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. |                                     |

102 #6

5 Comprobante de pago No. 1323071 (Oposición) Fecha SEPTIEMBRE 24 - 2002  
1323071 (Prórroga) Fecha SEPTIEMBRE 24 - 2002

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: 

103 47

Señor

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

---

**REF:** Expediente 00-033-396

**TÍTULO SOLICITADO:** "Composición farmacéutica que comprende un agonista de receptores de 5HT1 en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) para el tratamiento de la migraña".

**PUBLICACIÓN:** Gaceta 517 de 27-06-2002, número de publicación 509

**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 00-033-396, 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**

En resumen, la solicitud 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 un compuesto de fórmula I (correspondiente a Celecoxib) o un compuesto de fórmula II (correspondiente a Valdecoxib).

## 2.1 Carencia de nivel inventivo de la composición

Al parecer, la composición pretendida busca, mediante la administración separada, combinada, simultánea o secuencial, de los agonistas de receptores 5HT<sub>1</sub> y los inhibidores COX-2 preferidos, lograr un mayor efecto terapéutico que aquel que se obtendría mediante la administración individual de cada componente en el tratamiento o prevención del dolor causado por la migraña.

Con lo anterior en mente, y considerando el amplio conocimiento individual de los componentes que el propio solicitante admite<sup>1</sup>, es necesario preguntarse si la combinación pretendida es producto de la conjugación ingeniosa, inesperada o sorprendente de tales componentes, de tal suerte que el resultado obtenido por obra de dicha combinación suponga un salto frente a la regla técnica conocida, o si por el contrario se está frente a una asociación predecible y obvia de compuestos conocidos, para lograr efectos igualmente predecibles y obvios.

La respuesta a estos interrogantes está dada no sólo por la revisión sistemática del arte anterior revelado por el solicitante e incorporado como referencia en el expediente<sup>2</sup>, sino por la consideración de otros documentos anteriores a la fecha de prioridad, en los cuales se demuestra el conocimiento de las características y efectos de la composición pretendida.

Veamos de qué manera las referencias incorporadas y los documentos que se explicarán en este escrito revelan lo siguiente:

1. Que los agonistas 5HT<sub>1</sub> eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad, al igual que su aplicación, mecanismos de acción para tratar el dolor y su presencia en formulaciones farmacéuticas para ese fin.
2. Que los agonistas 5HT<sub>1</sub> eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán pueden emplearse en combinación con inhibidores de la COX-2.
3. Que inhibidores de la COX-2, en particular Celecoxib y Valdecoxib, han sido revelados 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.

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

<sup>2</sup> Ver las patentes y documentos citados en las páginas 10 a 13 de la solicitud, incorporadas íntegramente como referencia.

- Celecoxib ha sido revelado en la patente US 5,466,823, de título "Substituted pyrazolyl benzenesulfonamides", concedida el 14 de noviembre de 1995. Esta solicitud fue presentada el 30 de noviembre de 1993 por G.D. SEARLE & CO., bajo el número de aplicación US 08/160,594, sin que existan en Colombia documentos que equivalgan o reclamen prioridad sobre la misma, de acuerdo con la información proporcionada por esa entidad.
- Valdecoxib, su proceso de obtención y sus compuestos relacionados han sido revelados en la patente US 5,633,272, de título "Substituted isoxazoles for the treatment of inflammation", concedida el 27 de mayo de 1997. Esta solicitud fue presentada el 7 de junio de 1995 por John J. Talley y otros, bajo el número de solicitud 473,884, la cual es continuación parcial de la aplicación 367,680 de febrero 13 de 1995, abandonada. Según la SIC, no existen en Colombia solicitudes o patentes concedidas para el mencionado compuesto químico.

4. Que inhibidores COX-2 pueden emplearse en combinación con agonistas de receptores 5HT<sub>1</sub>.

Con las anteriores consideraciones en mente, es necesario evaluar el nivel inventivo involucrado en la formulación separada o combinada, simultánea o secuencial, de agonistas de receptores 5HT<sub>1</sub> e inhibidores de la COX-2 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 compatibilidad y la consecuente posibilidad de combinación de los agonistas 5HT<sub>1</sub> y los inhibidores de COX-2 que menciona la 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 componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y esperar como resultado un eventual efecto sinérgico frente a la administración separada.

Ocurriría lo contrario si, por ejemplo, alguno de los componentes no fuera conocido con anterioridad, si se hiciera una combinación de sustancias con efectos diferentes o incompatibles, si se encontrara un evidente aumento de sus efectos por separado, y en general, si se presentara un efecto inesperado y no evidente por obra de la combinación, cosa que no ocurre en el presente caso.

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 (14 de mayo 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 5HT<sub>1</sub> 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 Celecoxib y Valdecoxib – están comprendidos en la categoría de los NSAIDs - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, - es claro que su empleo combinado con agonistas de receptores 5HT<sub>1</sub> se revela de manera general en esta publicación, en la cual, además, el agonista de receptores 5HT<sub>1</sub> preferido es sumatriptán. Lo propio puede decirse respecto del empleo de “long acting NSAIDs” que se menciona en la descripción de esta publicación, pues es bien conocido que las sustancias Celecoxib y Valdecoxib, por su efecto prolongado, pueden prescribirse en dosis de una toma diaria<sup>3</sup>. 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.

Por último, llamo la atención al hecho de que los rangos de dosis revelados en esta publicación para la composición farmacéutica son menores a 200 mg para el NSAID y menores a 15 mg para el agonista 5HT<sub>1</sub>, y que por ello amparan buena parte de los rangos de dosis preferidos que revela la solicitud en curso<sup>4</sup>, comprendidos entre 50 y 300 mg del inhibidor COX-2 y entre 0,5 y 100 mg del agonista de receptores 5HT<sub>1</sub>.

- Publicación PCT/WO 97/33579 del **16 de septiembre de 1997**: revela composiciones farmacéuticas para administración oral o intranasal de receptores 5HT<sub>1</sub> 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 5HT<sub>1</sub> para tratar la migraña, y la posibilidad de que dichos agonistas sean formulados en

<sup>3</sup> Ver la publicación US 2002/0013357 A1, en la cual se revelan composiciones de Valdecoxib aptas para una toma diaria, manteniendo los niveles de concentración por encima de 100ng/ml. Lo propio ocurre en la solicitud US 60/110,333, la cual revela composiciones de Celecoxib con similares parámetros farmacocinéticos.

<sup>4</sup> Ver página 14, líneas 1 a 9, y tablas 1 y 2, página 15 de la solicitud.

combinación con otros principios activos, para administración separada o combinada, secuencial o simultánea.

- 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 anti-migraña en combinación con un agente bloqueador de receptores NMDA.
- 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.
- Publicación PCT/WO 99/03475 del 28 de enero de 1999: Describe el uso de composiciones que contienen una combinación de acetaminofén, aspirina y cafeína para aliviar el dolor y los síntomas de la migraña. Aunque es claro que la combinación revelada emplea analgésicos diferentes a los inhibidores de COX-2, no lo es menos que la misma es una demostración de la existencia de formulaciones farmacéuticas combinadas 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

Como resumen de lo expuesto hago notar que las composiciones reivindicadas carecen de **Nivel Inventivo**, en la medida en que los materiales de partida, sus efectos y mecanismos de acción, los rangos de ingrediente activo y las dosis presentes en las formulaciones, el proceso de fabricación de estas y los excipientes empleados<sup>5</sup>, y la posible utilidad sinérgica de la combinación, se habían publicado con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud. Se pregunta entonces: ¿no resultaría obvio para una persona versada en la materia combinar las enseñanzas expuestas, en especial considerando que los documentos publicados se refieren a los mismos grupos de principios activos y a las mismas patologías? ¿No sería igualmente evidente combinar algunas de esas anterioridades con la bibliografía y las técnicas generales disponibles en el estado de la técnica? En ambos casos la respuesta es afirmativa.

<sup>5</sup> El solicitante admite que la composición en comprimidos o cápsulas se fabrica por métodos **convencionales** con excipientes **comunes** farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, almidón de maíz, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, celulosa microcristalina, talco, sílice, almidón de papa y laurilsulfato sódico, entre otros. Ello supone, adicionalmente, que el proceso de fabricación como tal carece de nivel inventivo.

6 108  
172

Por ello se reitera que el solicitante en este caso se limita a realizar una yuxtaposición de principios y materiales conocidos, carente por completo de nivel inventivo.

## **2.2 Indeterminación de las reivindicaciones**

Las 4 reivindicaciones que mantiene la solicitud versan sobre una composición integrada por los principios activos señalados, pero no revelan el resto de los integrantes de la composición ni los porcentajes de estos frente al principio activo. Aunque es claro que en la memoria descriptiva se hace una mención general, como ejemplo, de los excipientes que puede emplear la composición, lo cierto es que estas reivindicaciones, tal como están redactadas, tendrían el efecto práctico de restringir cualquier composición que bajo cualquier forma, en cualquier proporción de ingredientes, en cualquier modalidad de administración y en cualquier rango de dosis, empleara los principios activos en cuestión, los cuales carecerían de patente como tales en Colombia.

Por último hago notar que el capítulo descriptivo hace referencia a la posibilidad de administrar los principios activos “separada o secuencialmente”, pretensión que pese a no reivindicarse – pues las reivindicaciones sobre método terapéutico fueron excluidas a instancias de la SIC-, podría llevar a interpretaciones restrictivas sobre la posibilidad de emplear independientemente tales principios activos, y en consecuencia, a impedir su prescripción o empleo *per se*.

## **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:

5.1. Copia de la patente de los Estados Unidos US 5,872,145, tomada de la página web de USPTO.

5.2. Primera página de la publicación PCT/WO 97/33579

5.3. Primera página de la publicación PCT/WO 98/15275

5.4. Primera página de la patente de los Estados Unidos US 5,860,950

5.5. Primera página de la publicación PCT/WO 99/03475

5.6. Primera página de publicación PCT/WO 99/13799

## **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

## **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 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 de C.S.J.

10/60 709  
110**USPTO PATENT FULL-TEXT AND IMAGE DATABASE**

|                           |                          |                             |                         |                      |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------|
| <a href="#">Home</a>      | <a href="#">Quick</a>    | <a href="#">Advanced</a>    | <a href="#">Pat Num</a> | <a href="#">Help</a> |
| <a href="#">Hit List</a>  | <a href="#">Previous</a> | <a href="#">Next</a>        | <a href="#">Bottom</a>  |                      |
| <a href="#">View Cart</a> |                          | <a href="#">Add to Cart</a> |                         |                      |
| <a href="#">Images</a>    |                          |                             |                         |                      |

( 39 of 42 )

**United States Patent****5,872,145****Plachetka****February 16, 1999****Formulation of 5-HT agonist and NSAID for treatment of migraine****Abstract**

This invention comprises a method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT 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-HT agonist and long-acting NSAID. Dosage forms are also included herein.

**Inventors:** **Plachetka; John R.** (Chapel Hill, NC)**Assignee:** **Pozen, Inc.** (Chapel Hill, NC)**Appl. No.:** **907826****Filed:** **August 14, 1997****Current U.S. Class:****514/415; 514/569; 514/570; 514/629****Intern'l Class:****A61K 031/405; A61K 031/19; A61K 031/16****Field of Search:****514/415,569,629,570****References Cited [Referenced By]****U.S. Patent Documents**

|                |            |                                |          |
|----------------|------------|--------------------------------|----------|
| <u>4024279</u> | May., 1977 | Zor et al.                     |          |
| <u>4816470</u> | Mar., 1989 | Dowle et al.                   |          |
| <u>5360925</u> | Nov., 1994 | Chabrier De Lassauniere et al. | 560/169. |
| <u>5387604</u> | Feb., 1995 | McDonald et al.                | 514/456. |
| <u>5514168</u> | May., 1996 | Friedman                       | 607/89.  |
| <u>5605917</u> | Feb., 1997 | Ogletree.                      |          |
| <u>5607960</u> | Mar., 1997 | Wythes.                        |          |
| <u>5618816</u> | Apr., 1997 | Crenshaw et al.                |          |

**Foreign Patent Documents**

|         |            |     |
|---------|------------|-----|
| 2162522 | Aug., 1985 | GB. |
|---------|------------|-----|

111 11/60  
108

### Other References

- 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: Jarvis; William R. A.  
Attorney, Agent or Firm: Lorusso & Loud

---

### Claims

---

I claim:

1. A method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated with a therapeutically effective amount of an NSAID or non-NSAID analgesic, wherein said therapeutically effective amounts are sub-MED amounts.
2. The method of claim 1 wherein the NSAID is a long-acting NSAID.

11/2 12/60 170

3. The method of claim 1 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan.
4. The method of claim 3 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan non-parenterally administered in an amount of from about 1 to about 15 mg.
5. The method of claim 4 wherein administering is orally, intranasally, rectally or sublingually.
6. The method of claim 3 wherein sumatriptan administering is parenterally from about 1 to about 4 mg.
7. The method of claim 6 wherein administering is by subcutaneous injecting.
8. The method of claim 2 wherein the NSAID is naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. The method of claim 3 wherein the NSAID is naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. The method of claim 9 wherein the naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered to a human in an amount of about 200 mg or less.
11. The method of claim 10 wherein the naproxen is administered to a human in an amount of from about 100 mg to about 200 mg.
12. The method of claim 9 wherein the naproxen is naproxen sodium.
13. The method of claim 12 wherein the naproxen is administered to a human in an amount of from about 100 mg to about 200 mg.
14. The method of claim 13 wherein the naproxen is administered in an amount of from about 100 to about 125 mg.
15. The method of claim 1 wherein the 5-HT agonist and the NSAID or non-NSAID analgesic are administered simultaneously.
16. The method of claim 1 wherein said administration is in a unit dosage form.
17. The method of claim 16 wherein the unit dosage form is a "quick dissolve" tablet.
18. The method of claim 17 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan, the NSAID is naproxen and the unit dosage form is an oral unit dosage form comprising sumatriptan in an amount of about 15 mg or less, and naproxen in an amount of about 200 mg or less.
19. The method of claim 2 further comprising co-timely and coordinated administering of a therapeutically effective amount of at least one additional analgesic in sub-MED amount.
20. The method of claim 19 wherein the additional analgesic is ibuprofen.
21. The method of claim 20 wherein the additional analgesic is a non-NSAID analgesic.

113 13/60 14  
TAA

22. The method of claim 21 wherein the additional analgesic is acetaminophen.
23. The method of claim 1 wherein the NSAID is ibuprofen.
24. The method of claim 1 wherein the non-NSAID analgesic is acetaminophen.
25. A co-timely delivery, coordinated unit dosage form comprising a therapeutically effective amount of a 5-HT agonist and a therapeutically effective amount of an NSAID or non-NSAID analgesic, wherein said therapeutically effective amounts are sub-MED amounts.
26. The unit dosage form of claim 25 wherein the NSAID is ibuprofen.
27. The unit dosage form of claim 25 wherein the NSAID is a long-acting NSAID.
28. The unit dosage form of claim 25 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan.
29. The unit dosage form of claim 28 comprising a non-parenteral unit dosage form comprising sumatriptan in an amount of about 15 mg or less.
30. The unit dosage form of claim 29 wherein the amount of sumatriptan is about 1 to about 10 mg.
31. The unit dosage form of claim 27 wherein the NSAID is naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
32. The unit dosage form of claim 31 comprising an oral unit dosage form comprising naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of about 200 mg or less.
33. The unit dosage form of claim 32 comprising naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of from about 100 to about 200 mg.
34. The unit dosage form of claim 28 wherein the NSAID is naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof.
35. The unit dosage form of claim 34 comprising naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of from about 100 mg to about 200 mg.
36. The unit dosage form of claim 35 comprising naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of from about 100 to about 125 mg.
37. The unit dosage form of claim 36 wherein the naproxen is naproxen sodium.
38. The unit dosage form of claim 29 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan, the NSAID is naproxen and the unit dosage form comprises an oral unit dosage form of about 15 mg sumatriptan, and about 200 mg or less naproxen.
39. The unit dosage form of claim 25 wherein the non-NSAID analgesic is acetaminophen.
40. The method of claim 1 wherein the 5-HT agonist is a 5-HT agonist that is not an ergot alkaloid.

42  
114 1460  
178

41. The unit dosage form of claim 25 wherein the 5-HT agonist is a 5-HT agonist that is not an ergot alkaloid.
42. The unit dosage form of claim 33 comprising naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of from about 100 to about 125 mg.
43. A method of treating migraine in a human comprising co-timely non-parenterally administering sumatriptan in an amount of about from about 1 mg to about 15 mg coordinated with a non-parenterally administering naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of about 200 mg or less.
44. The method of claim 43 where in the naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof is in an amount of from about 100 to about 200 mg.
45. The method of claim 44 wherein the sumatriptan is in an amount of about 1 to about 10 mg.
46. A non-parenteral unit dosage form comprising sumatriptan in an amount of about 15 mg or less and naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount of 200 mg or less.
47. The non-parenteral unit dosage form of claim 46 wherein said sumatriptan is present in an amount of from about 1 to about about 15 mg and said naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is in an amount of from about 100 mg to about 200 mg.
48. The non-parenteral unit dosage form of claim 47 wherein said sumatriptan is in an amount of from about 1 mg to about 10 mg.
49. The non-parenteral unit dosage form of claim 46 wherein said naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof is naproxen sodium.
50. The non-parenteral unit dosage form of claim 47 wherein said naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof is naproxen sodium.
51. The non-parenteral unit dosage form of claim 48 wherein said naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof is naproxen sodium.
52. The non-parenteral unit dosage form of claim 46 wherein said sumatriptan is in an amount of from about 1 to about 10 mg.
53. The non-parenteral unit dosage form of claim 47 wherein said sumatriptan is in an amount of from about 5 to about 10 mg.
54. The non-parenteral unit dosage form of claim 46 wherein said form is an oral unit dosage form.
55. The non-parenteral unit dosage form of claim 47 wherein said form is an oral unit dosage form.
56. The non-parenteral unit dosage form of claim 50 wherein said form is an oral unit dosage form.
57. The non-parenteral unit dosage form of claim 51 wherein said form is an oral unit dosage form.
58. The unit dosage form of claim 54 wherein said form is a "quick dissolve" tablet.

115 15/60 129

59. The unit dosage form of claim 55 wherein said form is a "quick dissolve" tablet.

60. The unit dosage form of claim 56 wherein said form is a "quick dissolve" tablet.

61. The unit dosage form of claim 57 wherein said form is a "quick dissolve" tablet.

---

*Description*

---

## RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from Provisional Application 60/024,129 filed Aug. 16, 1996.

## FILED OF THE INVENTION

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

This invention also comprises a unit dosage form comprising a co-timely delivered therapeutically effective amount of a 5HT agonist coordinated and a therapeutically effective amount of an NSAID or non-NSAID analgesic. Particularly noted is the NSAID ibuprofen. The invention further comprises such unit dosage form wherein the NSAID is a long-acting NSAID. In some embodiments of the unit dosage form the 5HT agonist is sumatriptan, optionally in an amount of from about 1 to about 300 mg, and further wherein the amount is about 1 to about 10 mg (particularly adapted to parenteral administration). A long-acting NSAID useful in the unit dosage form is naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof such as naproxen sodium. Such unit dosage form usefully contains naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of from about 100 mg to about 1500 mg, and particularly in an amount of from about 200 to about 600 mg. A unit dosage form of sumatriptan and naproxen is specifically noted. Such unit dosage form usefully comprises from about 5 to about 100 mg. sumatriptan, and from about 200 to about 600 mg naproxen.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound 5-hydroxytryptamine (5-HT or 5HT), also known as serotonin or enteramine, is a known vasoactive agent and endogenous neurotransmitter acting on receptors both within and outside the central nervous system and on blood vessels. Drugs acting on these receptors are known as 5-HT agonists or antagonists. These 5-HT receptors have been further classified into several receptor sub-classes, some of which themselves contain sub-types, and are designated, for example, 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1</sub>-like, 5-HT<sub>1</sub>.sub.B, 5-HT<sub>1</sub>.sub.D, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, and so on.

5-HT<sub>1</sub>-like agonists and agonists at other 5-HT<sub>1</sub> sites comprise a known subclass of therapeutics with a variety of uses, notably including migraine therapy. Representative members of this class of compounds include sumatriptan succinate (distributed under the name Imitrex.TM. by GlaxoWellcome). Sumatriptan and related 5-HT agonist heterocyclic compounds are described in U.S. Pat. No. 4,816,470 to Dowle et al., the teachings of which are incorporated by reference. Note is made of ergot alkaloids which have 5-HT receptor activity, and these drugs are distinct from

116 16/60 130

sumatriptan and its analogs in their chemical structure. In addition, ergots exhibit additional pharmacological properties distinct from sumatriptan. Ergot alkaloids and related compounds such as dihydroergotamine mesylate (DHE 45) are identified with 5-HT agonist receptor activities and have been used in migraine therapy. Without being bound by any particular theory, it is believed that the efficacy of ergots in relieving migraine arises, in part, from pharmacological activity distinct from the recognized 5-HT<sub>1</sub> agonist property. Particular reference is made to ergotamine tartrate, ergonovine maleate, and ergoloid mesylates (i.e. dihydroergocornine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine (dihydro-.alpha.-ergocryptine and dihydro-.beta.-ergocryptine), and dihydroergotamine mesylate.

Some of these agents are not reliably effective treatments for migraine. However, some agents are useful in the treatment of migraine, but after an initial therapeutic effect in some patients, migraine symptoms are seen again within about 1-24 hours after the initial relief. That is, after a dosage of a therapeutic agent has been administered to a subject in an amount to effectively treat a migraine, and migraine palliation has been observed, migraine symptoms occur again from as soon as about 1-8 hours after first relief to about 12 to 24 hours later. It will be appreciated that individual migraineurs display individualized symptoms and timing for this phenomenon as will treatment with particular therapeutic agents.

In some forms of migraine, certain patients have found total or partial relief with the use of analgesics such as acetaminophen and phenacetin and other non-steroidal non-opiate analgesics not generally classified as anti-inflammatory. While, these agents, when taken alone, are rarely effective in providing complete and rapid relief of all the symptoms of migraine, especially when the symptoms of the attack already include nausea or vomiting, in combination therapy of the present invention their effectiveness is surprisingly increased.

As outlined by K. M. A. Welch (New Eng. J Med, 1993:329; 1476-1483), the initial dosages of the analgesics useful for the treatment of migraine are: aspirin, 500-650 mg; acetaminophen, 500 mg; naproxen sodium, 750-825 mg; tolfenamic acid, 200-400 mg; and, ibuprofen 200 mg. After oral dosing, peak plasma concentrations in subjects not experiencing a migraine attack usually occur at or about 1 hour for aspirin and acetaminophen, and between 1-2 hours for naproxen sodium, tolfenamic acid, and ibuprofen.

The headache, which occurs under the circumstances described above, has been variously and interchangeably termed a "rebound," "relapse," "recurrent," or "secondary" headache. The terms notwithstanding, it is presently unknown as to whether this later headache is a continuation of the physiological chain of events that caused original headache, or a new headache due to other or repeated but unrelated underlying pathology. It is also possible that the follow on headache is a response to therapeutic agents which initially were successful in treating the initial migraine symptoms. The terms "rebound", "relapse," "recurrent" and "secondary" (as defined below) are considered synonymous as used herein without inferring a mechanism or cause of the headache described above.

It has been reported that of the 50 to 70% of patients who experience migraine symptom relief within 2 hours from initial dosing with a 5-HT agonist, 30-50% experience migraine symptoms again within the next 1-24 hours. In view of the extreme discomfort and long duration of pain that characterizes migraine headaches, a therapy that reduces or avoids rebound migraine is of substantial importance.

Note is made of certain studies illuminating aspects of migraine therapy and of observed recurrent headache after treatment with a 5-HT agonist, the teachings of which are incorporated by reference.

117 17/60 131

1. Sumatriptan-A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. Plosker G L et al.; Drugs 1994;47:622-655
2. Subcutaneous Sumatriptan in a clinical setting: The first 100 consecutive patients with acute migraine in a tertiary care center. Sheftell F D et al.; Headache 1994;34:67-72
3. Migraine and cluster headache--their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. Wilkinson M et al.; Cephalalgia 1995;15:337-357
4. Treatment of the migraine attack. Silberstein S D; Current Opinion in Neurology 1994;7:258-263
5. Drug therapy of migraine. Welch K M A; New Eng. J Med; 1993;329: 1476-1483
6. Recent advances in the acute management of migraine and cluster headaches. Kumar K L; J Gen Int Med 1994;9:339-348

## SUMMARY OF THE INVENTION

This invention comprises a method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated with a therapeutically effective amount of an NSAID or non-NSAID analgesic, and particularly a long-acting NSAID. In some embodiments, an additional NSAID or non-NSAID analgesic is also employed in co-timely coordinated administration. Particular note is made of ibuprofen or aspirin, each with quick onset. Particular note is further made of the non-NSAID analgesic acetaminophen. Particular attention is drawn to the method of this invention wherein the 5-HT agonist is sumatriptan. In some embodiments of this method sumatriptan administered in an amount of from about 0.01 and further from about 1 to about 300 mg, and, optionally, administration is oral, intranasal, rectal, sublingual, injected, inhaled or buccal. In particular embodiments wherein administering of sumatriptan is parenteral, the administered amount is about 1 to about 10 mg. For subcutaneous sumatriptan, injecting so as to establish a peak blood level of from about 1 to about 150 ng/ml is contemplated, with specific reference to a peak blood level from about 10 to about 90 ng/ml, and more specifically from about 10 to about 70 ng/ml. Pharmacologically and pharmacokinetically comparable blood levels are particularly noted embodiments for other 5-HT agonists.

In the claimed method, naproxen, or pharmaceutically acceptable salt thereof is a useful NSAID, and particularly naproxen sodium, and further when the 5-HT agonist is sumatriptan. In this method naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered to a human in an amount of from about 100 mg to about 1500 mg, with particular reference to from about 100 mg to about 1500 mg, and more particularly from about 200 to about 600 mg. Pharmacologically and pharmacokinetically comparable doses are particularly noted embodiments for other NSAIDs and non-NSAID analgesics.

In further embodiments of the method of coadministering sumatriptan with naproxen or pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., naproxen sodium) is establishing a blood plasma level of from about 10 to about 150 mcg/ml of blood, and optionally from about 30 to about 80 mcg/ml.

In particular embodiments of the claimed method an 5-HT agonist and an NSAID or non-NSAID analgesic are administered simultaneously, either as separate formulations or combined in a unit dosage form.

118

76  
18/60  
JSC

This invention is directed to both the method of treating migraine as noted and to the specific dosage form, which is, optionally a quick dissolve tablet, trochee, capsule, caplet, dragee, or lozenge. Particular quick dissolve formulations include the 5-HT agonist sumatriptan and the NSAID naproxen, and further wherein the unit dosage form comprises from about 5 to about 100 mg. sumatriptan, and from about 200 to about 600 mg naproxen.

The method of this invention also includes administering a therapeutically effective amount of NSAID as measured subject blood levels is reached by at least about 1 hour after 5-HT agonist administration and maintained for at least about 12 hours after 5-HT agonist administration.

In yet another embodiment, the invention includes a method of treating migraine in a human comprising a combination drug therapy of co-timely administration in the treatment of rebound headache by providing a rebound headache preventing therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated with a rebound headache preventing therapeutically effective amount of a long-acting NSAID or other analgesic or combination of NSAID and other analgesic.

In an additional embodiment, the method of this invention comprising 5-HT agonist administration and long-acting NSAID administration, wherein at least one of said therapeutically effective amounts of either 5-HT agonist or the dose of NSAID or non-NSAID analgesic is sub-therapeutic (sub-MED) when used alone (a sub-minimal effective dose (MED) amount). Either the 5-HT agonist or the NSAID/non-NSAID analgesic is used in sub-MED amount or NSAID in sub-MED amount or both. While this does not exclude multiple 5-HT agonists and NSAIDs being used in treatment of a single subject, it is contemplated that particular embodiments will consist of a single 5-HT agonist, and a single long-acting NSAID, wherein one or both drugs are administered in sub-MED amounts.

The invention further includes a method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated with a therapeutically effective amount of a non-NSAID analgesic such as acetaminophen. In some embodiments co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated with a therapeutically effective amount of a quick onset analgesic such as ibuprofen, aspirin or acetaminophen is useful.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been discovered that a combination therapy of a 5-HT agonist, including drugs structurally similar to 5-HT agonists like sumatriptan or like members of the ergot family of compounds, combined with a long acting nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) substantially reduces or eliminates the relapse phenomenon in a significant portion of migraineurs that otherwise experience relapse and that the combination of the two agents results in an enhanced therapeutic effect allowing for greater and/or longer lasting efficacy and/or lower doses than can be obtained with the conventional doses of either individual agent. Naproxen sodium is one such long acting NSAID and sumatriptan is one such 5-HT agonist.

This invention will best be understood with reference to the following definitions:

A. "Long acting" in relation to NSAIDs shall mean a pharmacokinetic half-life of at least about 4-6 hours and preferably about 8-14 hours and a duration of action equal to or exceeding about 6-8 hours. Particular reference is made to flurbiprofen with a half-life of about 6 hours; ketoprofen with a half-life of about 2 to 4 hours; naproxen and naproxen sodium with half-lives of about 12 to 15 hours and about 12 to 13 hours respectively; oxaprozin with a half-life of about 42 to 50 hours; etodolac with a

119 19/08/02

half-life of about 7 hours; indomethacin with a half-life of about 4 to 6 hours; ketorolac with a half-life of up to about 8-9 hours; nabumetone with a half-life of about 22 to 30 hours; mefenamic acid with a half-life of up to about 4 hours; and piroxicam with a half-life of about 4 to 6 hours.

B. "Therapeutically effective amount" as to a drug dosage, shall mean that dosage that provides the specific pharmacological response for which the drug is administered in a significant number of subjects in need of such treatment. It is emphasized that migraine headache is not well understood and the etiologies of particular migraine attacks vary, as does the response to particular drugs. Thus reference to "specific pharmacological response for which the drug is administered in a significant number of subjects in need of such treatment" is a recognition that a "therapeutically effective amount," administered to a particular subject in a particular instance will not abort migraine onset or relieve an actual migraine headache, even though such dosage is deemed a "therapeutically effective amount" by those skilled in the art. It is to be further understood that drug dosages are, in particular instances, measured as oral dosages, or parenteral or inhaled dosages or with reference to drug levels as measured in blood.

For 5-HT agonists and NSAIDs and non-NSAID analgesics, and particularly as to those already in the marketplace, a therapeutically effective amount shall particularly include (but not be limited to) that dosage that has been determined as safe and effective for any indication. Nevertheless, in particular applications this does not exclude substantially lesser (or greater) dosages than established minimum (or maximum) dosages for which a particular 5-HT agonist or NSAID could be used to effectively treat an episode of migraine.

Particular reference is made to the following dosages of 5-HT agonists and NSAIDs, any of which are usefully combined into single dosage forms. Concerning dosages, as there is considerable variability as to the presenting condition of subjects, the skilled practitioner is expected to adjust dosages in such regard.

Sumatriptan is usefully provided as oral tablets of 25 mg, 50 mg and 100 mg and as a parenteral dosage form containing about 6 mg/ml and about 6 mg/0.5 ml for subcutaneous administration. Oral dosages of about 1-300 mg are also useful with particular reference to doses of about 10-100 mg. Peak serum levels of approximately 1-300 ng/ml are produced with doses in these ranges. Subcutaneous injections of about 1 to 8 mg of sumatriptan are useful, with particular reference to about 3 to 6 mg doses. Injections produce peak serum levels of approximately 1 to 150 ng/ml. Other dosage forms of sumatriptan include, but are not limited to, suppositories, aerosols for inhalation or intranasal administration, and nose drops, and all are contemplated in the practice of this invention.

Ergotamine tartrate in oral doses of about 1 to 5 mg with particular reference to about 1-2 mg are useful, as are doses of about 1-2 mg at 30 minute intervals, up to about 6 to 8 mg in one day. Oral inhalation of sequential doses of about 0.1 to 0.5 mg at intervals of about 5 minutes are noted, with particular reference to doses of about 0.36 mg. Suppositories of 0.1 to 5 mg with particular reference to about 2 mg are useful.

Ergonovine maleate is administrable by injection at about 0.2 mg/ml, and oral tablets of about the same strength are also administrable.

Ergoloid mesylates (i.e. dihydroergocornine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine (dihydro-.alpha.-ergocryptine and dihydro-.beta.-ergocryptine) are usefully provided in tablets of from about 0.2 to 2.5 mg with particular reference to about 0.5 to about 1.0 mg tablets. Such tablets contain about 0.167 mg of each of dihydroergocornine, dihydroergocristine, and dihydroergocryptine (dihydro-

170 20/60 139  
...alpha.-ergocryptine and dihydro-.beta.-ergocryptine). Liquid suspensions and liquid filled capsules of about 1 mg/ml are also useful.

Concerning NSAID dosages, as there is considerable variability as to the presenting condition of subjects, the skilled practitioner is expected to adjust dosages in such regard. Nevertheless it is noted that indomethacin is particularly useful when contained in tablets of from about 25 to 75 mg, in suppositories of about 50 mg, and in oral suspensions of about 25 mg/5 ml. A typical daily oral dosage of indomethacin is three 25 mg doses taken at intervals during one day amounting to 75 mg total, though daily doses of up to about 150 mg are also useful in some subjects. Sustained release dosage forms of indomethacin are also available and provide longer lasting blood levels than conventional tablets. In particular, a 25 mg sustained release dosage form can be used as an alternative to 25 mg three times daily or 75 mg twice daily can be substituted for 50 mg three times daily.

Ibuprofen is conveniently provided in tablets or caplets of 50, 100, 200, 300, 400, 600, and 800 mg and as a suspension of 100 mg/5 ml. Daily doses should not exceed 3200 mg and doses should be individualized. In addition, 200 mg-800 mg may be particularly useful when given 3-4 times daily.

Flurbiprofen is particularly useful when contained in tablets of from about 50 to 100 mg. Daily doses of about 100 to 500 mg, and particularly about 200 to 300 mg total are useful.

Ketoprofen is particularly useful when contained in capsules of from about 25 to 75 mg. Daily doses of about 100 to 500 mg, and particularly about 100 to 300 mg are useful, as is about 25 to about 50 mg every six to eight hours.

Naproxen is particularly useful when contained in tablets of from about 250 to about 500 mg, and in oral suspensions of about 125 mg/5 ml. For naproxen sodium, tablets of about 275 or about 550 mg are particularly useful. Initial doses of about 100 to 1250 mg, and particularly 350 to 800 mg are also useful with particular note of doses of about 550 mg.

Oxaprozin is notable for having a pharmacokinetic half-life of 42-50 hours and a bioavailability of 95%. It is usefully provided as caplets of 600 mg. Daily doses of 1200 mg have been found to be particularly useful and daily doses should not exceed 1800 mg or 26 mg/kg. The lowest effective dose should always be used.

Etodolac is usefully provided in capsules of 200 mg and 300 mg and tablets of 400 mg. Useful doses for acute pain are 200-400 mg every 6-8 hours not to exceed 1200 mg/day. Patients <60kg are advised not to exceed doses of 20 mg/kg. Doses for other uses are also limited to 1200 mg per day in divided doses, particularly 2, 3, or 4 times daily.

Ketorolac is usefully provided in tablets of 10 mg and as a sterile parenteral preparation for injection in 15 mg/ml and 30 mg/ml dosage forms. Oral doses of up to 40 mg with particular reference to 10-30 mg per day and parenteral doses up to 120-150 mg per day have been useful in the amelioration of pain.

Nabumetone is usefully provided in tablets of 500 mg and 750 mg. Daily doses of up to 1500-2000 mg/day after an initial dose of 1000 mg are of particular use.

Mefenamic acid is particularly useful when contained in capsules of from about 250 mg. For acute pain such as migraine, an initial dosage of about 100 to 1000 mg and particularly about 500 mg is

useful, though other dosages are required for specific subjects.

Meclofenamate sodium is usefully provided as capsules of 50 mg and 100 mg. Daily doses up to 400 mg are useful and in particular doses of 50-100 mg every 4-6 hours are useful for pain relief.

Piroxicam is particularly useful when contained in tablets of from about 10 to 20 mg. It is noted that, as steady state plasma concentrations are not reached until about 7 to 12 days of dosing, prophylactic use of piroxicam is a specific avenue of therapy to establish or a plasma concentration of greater than about 5 to 6  $\mu\text{g/ml}$ . In such situation, coordination and co-timely administration of an 5-HT agonist is achieved by the administration of the 5-HT agonist approximately at the onset of a migraine.

Useful dosages of other analgesics to combine with 5-HT agonists include aspirin (particularly about 325-1000 mg and 500-650 mg), phenacetin, and acetaminophen (particularly about 325-1000 mg). The rapid absorption of acetaminophen in about 30 to 60 minutes and the plasma half-life of about 2 hours are noted. In the practice of this invention, the combination of 5-HT agonist with one or more NSAIDs or other analgesics (non-NSAID analgesics) is particularly contemplated. In particular pharmaceutical applications such as those subjects who do not usually experience rebound headache, the rapid relief aspect of a short onset analgesic directs the use of a dosage of a 5-HT agonist with such analgesics as acetaminophen or ibuprofen or both. Other combinations such as a 5-HT agonist, acetaminophen and naproxen sodium, or 5-HT agonist, ibuprofen and naproxen sodium are contemplated.

C. "Co-timely" as to drug administration shall mean administration of a second drug for migraine relief while a first drug for migraine relief is present in a therapeutically effective amount. It is to be understood that in some instances this will require sequential administration. In some instances, multiple routes of administration will be employed such as intravenous or subcutaneous injection of an 5-HT agonist, while a long acting NSAID is taken orally from prior to or subsequent to such 5-HT agonist injection.

D. "Coordinated" in the practice of the present invention combining 5-HT agonist and NSAID administration shall mean administration of an NSAID such that effective plasma levels of the NSAID will be present in a subject from about one hour to about 12-24 hours after the onset of migraine or onset of precursor symptoms of a migraine. In some embodiments this will be about 1 to 12 hours after a 5-HT agonist has been administered. The coordination time is clearly related to the route of NSAID administration. That is, for example, i.m. routes will generally have shorter lead times to peak plasma level than oral routes. With oral NSAID formulations, it is noted that the time to peak plasma levels for particular NSAIDs is as follows: flurbiprofen peaks in about 1 to 2 hours; ketoprofen peaks in about one-half to 2 hours; naproxen and naproxen sodium peak at about 2 to 4 hours and 1 to 2 hours respectively; oxaprozin peaks at about 3 to 5 hours; etodolac peaks at about 1 to 2 hours; indomethacin peaks at about 1 to 4 hours; ketorolac peaks at about one-half to 1 hour; nabumetone peaks at about 2.5 to 4 hours; mefenamic peaks at about 2 to 4 hours; meclofenamate peaks in 0.5-1 hours; and piroxicam peaks at about 3 to 5 hours.

E. "5-HT agonist" is to be broadly understood to include 5-HT agonists of all types, including but not limited to 5-HT<sub>1</sub>-like agonists, 5-HT<sub>1B</sub>, and 5-HT<sub>1D</sub> agonists. Particular reference is made to sumatriptan succinate and related 5-HT agonist heterocyclic compounds described in U.S. Pat. No. 4,816,470 to Dowle et al.; ergot alkaloids and related compounds such as dihydroergotamine mesylate (DHE 45), ergotamine tartrate, ergonovine maleate, ergoloid mesylates (i.e. dihydroergocornine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine (dihydro-.alpha.-ergocryptine and

122 22/10/20 128

dihydro-.beta.-ergocryptine); Pfizer CP-93129 as described in European Patent Application 379314 (the teachings of which are incorporated herein by reference), and Allelix ALX 1323; Merck L 741604; SmithklineBeecham SB 220453; and Almirall LAS31416, zolmitriptan GlaxoWellcome licensed to Zeneca; and *naratriptan* to GlaxoWellcome. In addition, other pharmacologically related compounds are contemplated as within the ambit of this invention.

F. "Relapse headache" variously and interchangeably termed a "rebound, relapse, recurrent or secondary" headache shall mean headaches experienced most notably by that portion of the migraineur population that, while experiencing initial relief (or avoidance of migraine in the case of treated precursor symptoms) upon administration of a 5-HT agonist, experience return of migraine or migraine symptoms within the next about 1 to 24 hours. As noted above, this group comprises perhaps 40% of those subjects that experience returns of migraine or migraine symptoms, whom initially respond to 5-HT agonist therapy. Although it is presently unknown if this is a continuation of the original headache, a new headache either due to the ongoing underlying pathology or perhaps related to the administration of the therapeutic agents used initially to treat the migraine symptoms, these terms will be considered synonymous as used herein without inferring a mechanism or cause of the secondary headaches described above.

"Rebound moderated" as to sumatriptan shall mean that at least about 20% of that 40% will not experience recurrence of migraine within the 24 hours subsequent to "initial migraine relief" as defined below, which translates into an 8% overall improvement in the response of an entire group. As to ergots, rebound moderated shall mean a statistically significant improvement in return of migraine or migraine symptoms.

G. "Initial migraine relief" shall be understood to be the reduction or abolition of migraine symptoms from first onset of either a migraine attack or the precursor indicia of a migraine headache such as the aura and visual "scotoma" in about a 24 hour period.

H. "Unit dosage form" shall mean single drug administration entity. By way of example, a single tablet, capsule, dragee, or trochee, suppository, or syringe combining both an 5-HT agonist and an NSAID would be a unit dosage form. Administration of a unit dosage form will result in blood levels of the NSAID required to produce a therapeutic effect within about the first hour after dosing and will still be present at least about 8-12 hours after initial dosing, and in particular instances, for as long as about 24 hours after dosing. Blood levels of the 5-HT agonist normally associated with a therapeutic effect will be present within the first hour and should persist in measurable quantities for at least about 4-6 hours. In the particular example of the NSAID naproxen sodium about 550 mg combined with the 5-HT agonist sumatriptan of about 25 mg, results in blood levels of naproxen ion of approximately 40 mcg/ml within 1 hour after dosing and blood levels exceeding approximately 20 mcg/ml present about 12 hours after dosing and, in particular instances, as long as about 18-24 hours after dosing. Blood levels of sumatriptan will be approximately 10 ng/ml within the first hour after dosing and will remain in measurable quantities for at least about 4-6 hours.

Other combinations of these and other NSAIDs and 5-HT agonists likewise provide effective blood levels over the time periods specified above. It is preferred that the dosage form provides blood levels consistent with rapid initial migraine relief and a reduced incidence of relapse headache.

I. "Quick dissolve" in reference to a tablet or other oral dosage forms shall mean that the oral dosage form is at least about 95% dissolved within 20 minutes of administration. In determining "quick dissolve" reference is made to standard USP test methodology.

123 23/60 24  
J. "Enhanced therapeutic effect" in the context of this invention shall mean that the initial relief of migraine symptoms will occur more quickly with a claimed combination of two agents compared to the same doses of each component given alone; or that doses of one or both component(s) below what would otherwise be a (apparently) minimum effective dose (a "sub-MED").

While the experienced clinician is able to monitor and adjust dosages as to each subject relative to the severity of the migraine attack and the presence of side-effects, generally available information on maximum common daily dosages of NSAIDs is useful as a cautionary guideline. In particular instances, however, exceeding these "maximum" doses is the therapeutic choice of the medical professional, it is noted that an indication of maximum daily doses in milligrams is as follows; flurbiprofen 300; ketoprofen 300; naproxen 1500, naproxen sodium 1375; oxaprozin 1800; etodolac 1200; indomethacin 150 to 200; ketorolac 120 mg i.m. and 40 oral; nabumetone 2000; mefenamic acid 1000; and piroxicam 20.

Without being bound by any particular theory, it is believed that by combining a 5-HT agonist with a long-acting NSAID one can achieve an enhanced therapeutic effect initially (within the first 6 hours) and a lower incidence of relapse headaches within the first 24 hours after initial dosing.

Furthermore, the enhanced therapeutic effect is achievable with sub-MED doses of one or both of these therapeutic agents which provides the additional benefit of reduced incidence of side effects associated with either or both agents. For example, combining ergotamine tartrate 0.5 mg (a sub-MED, instead of the standard dose of 1-3 mg) with 125-550 mg naproxen sodium will, in some instances, provide migraine relief with a lower incidence of adverse events such as cardiovascular complications, nausea, or ergotism, and lower risk of such effects in a given subject. Another example is the combination of sumatriptan 5-15 mg (instead of the usual minimum recommended dose of 25-100 mg) plus naproxen sodium 125-550 mg. In this example, the therapeutic effect is excellent with a lower incidence of adverse events such as cardiovascular complications, weakness, tingling, warm and hot sensations, and chest discomfort. A third example is the use of sumatriptan injection 1-4 mg (instead of 6 mg which is the commonly recommended dose) combined with a suitable dose of naproxen sodium, either orally or by another route. In this instance, a significant reduction in sumatriptan side effects such as, but not limited to, tingling, weakness, flushing, asthenia, chest and upper body pressure and discomfort and the risk of cardiovascular complications is accompanied by excellent and long-lasting relief similar or superior to what one normally achieves with the 6 mg injection.

While not being bound by any particular theory, sumatriptan and other 5-HT agents, including those of the ergot structure, are thought to exert their beneficial effect in migraineurs by either reducing the release of pro-inflammatory mediators around certain nerves and blood vessels or by vasoconstriction of selected blood vessels in the head or both. However, they are thought to be devoid of analgesic activity and it is believed that their pharmacologic actions are dependent upon reaching and/or maintaining certain blood concentrations and that these concentrations are relatively short-lived. Relapse within the first 24 hours is well documented and occurs in up to 40-50% of patients who initially obtain relief but the cause is unknown.

NSAIDs such as naproxen sodium are thought to relieve migraine pain through their known analgesic action, but may also relieve symptoms by reducing the neurogenic and vascular inflammation secondary to their known anti-inflammatory actions or by other mechanisms such as, but not limited to, platelet inhibition or inhibition of prostaglandin synthesis. In addition, naproxen and naproxen sodium have half-lives on the order of 12-15 hours and produce a long-lasting effect.

174 24/60 150

While not being bound by any particular theory, it is believed that the "relapse" headache often associated with 5-HT agonists is due to the original beneficial effect of the 5-HT agonists wearing off because of their short duration of action while a) the underlying trigger for the original migraine episode is still present and/or b) while the causative agent for the pain and other symptoms, presumably the vascular and/or neurogenic inflammation, still exists. It is also possible that the relapse is due to an unknown mechanism including some as yet unappreciated property of 5-HT agonists.

In this context, the addition of a long-acting NSAID to a 5-HT agonist extends the period of effective anti-migraine action and prevents the relapse headache for occurring (or "rebound moderates"), whatever is its cause. In addition, because NSAIDs and 5-HT agonists, including those of both the 5-HT like structure and the ergot structure, have different pharmacologic properties and may relieve migraine through their own unique mechanisms, in some instances their combined use results in a greater beneficial therapeutic effect compared with the effect one achieves with the same doses of each agent used singly.

The present invention further provides a method of screening and diagnosing subjects that are subject to the vascular and/or neurogenic inflammation associated with subpopulations of migraineurs which experiences rebound headaches treatable by the present invention. As identified, this population is amenable to migraine prophylaxis tailored to such physiology, which a variety of therapies including, in some embodiments, maintenance levels of NSAID administration.

#### EXAMPLE 1

An adult female migraineur complains of a migraine attack consisting of typical migraine headache, nausea and sensitivity to light and sound. She is dosed with a single oral tablet containing sumatriptan 25 mg and naproxen sodium 550 mg. Her symptoms start to diminish within one hour and by three hours she is completely symptom free. No relapse over the next 48 hours is reported. Her pain is relieved more quickly and with longer uninterrupted relief than when she takes either agent alone.

#### EXAMPLE 2

An adult female migraineur is complaining of a migraine attack consisting of typical migraine headache, nausea and sensitivity to light and sound. She is dosed with a single subcutaneous injection of sumatriptan 6 mg and at the same time orally ingests a tablet containing naproxen sodium 550 mg. Her symptoms start to diminish within 20 minutes and by two hours she is completely symptom free and has no relapse over the next 24 hours. Her pain is relieved more quickly and with longer uninterrupted relief than when she takes either agent alone.

#### EXAMPLE 3

An adult female migraineur is complaining of a migraine attack consisting of typical migraine headache, nausea and sensitivity to light and sound. She is dosed with a single oral tablet containing sumatriptan 12.5 mg and naproxen sodium 550 mg. Her symptoms start to diminish within one hour and by three hours she is completely symptom free and has no relapse over the next 48 hours. Her pain is relieved more quickly and with longer uninterrupted relief than when she takes either agent alone. She experiences fewer adverse sumatriptan drug reactions than if she receives standard (higher) doses of sumatriptan, with particular reference to asthenia and flushing.

#### EXAMPLE 4

125 23/60 139

An adult female migraineur, with a history of relapse headache in 6 to 24 hours when dosed with 6 mg sumatriptan alone, is complaining of a migraine attack consisting of typical migraine headache, nausea and sensitivity to light and sound. She is dosed with a single subcutaneous injection of sumatriptan 2 mg and orally ingests a tablet containing naproxen sodium 550 mg. Her symptoms start to diminish within 30 minutes and by two hours she is completely symptom free and has no relapse over the next 48 hours. She experiences fewer adverse sumatriptan drug reactions than if she receives standard (higher) doses of sumatriptan, with particular reference to asthenia and flushing, chest discomfort, as compared reaction to with sumatriptan 6 mg injections.

#### EXAMPLE 5

A male 25 years of age offers the same presenting history and indication as in Example 4. With the same treatment, the same result is obtained.

#### EXAMPLE 6

A variety of combinations of 5-HT agonists and NSAIDs can be made into a single dosage form, either tablet, capsule, suppository, injections or other. As an example, a rapidly dissolving tablet of 0.5 mg ergotamine tartrate combined with naproxen sodium 550 mg is conveniently available for use. Another example includes a rapidly dissolving tablet of 12.5 mg of sumatriptan combined with 550 mg of naproxen sodium. Particular note is made of binding agents such as pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose; fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate, disintegrants (potato starch, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate); wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate) or other agents suitable for tableting.

The 5-HT agonist and NSAID combined compositions can be made up of various agents listed herein. As an example, in the case of naproxen sodium and sumatriptan, several tablet strengths are available including, but not limited to, 12.5 mg sumatriptan/550 mg naproxen sodium, 25 mg sumatriptan/550 mg naproxen sodium, 12.5 mg sumatriptan/275 mg naproxen sodium, 25 mg sumatriptan/275 mg naproxen sodium. Each tablet dissolves within 20 minutes rapidly producing effective blood levels of each component as listed herein.

The 5-HT agonist and NSAID combined compositions of this invention possess valuable pharmacological properties. They effect long term migraine attack relief with substantially reduced incidence of relapse migraine headache. In some instances, they provide initial migraine relief with a reduced incidence of side effects, and/or greater efficacy. This effect can be demonstrated, for example, using the methods employed in the clinical studies reviewed by Plosker and McTavish, (Drugs 1994;47:622-651), Wilkinson et al. (Cephalalgia 1995;15:337-357), and Visser et al. (Cephalalgia 1996;16:264-269) the teachings of which are incorporated herein by reference.

Thus, these combination compositions (or separate use of both 5-HT agonist and NSAID) can be used in normal and in particularly recalcitrant migraine disease therapy.

The pharmacologically active compositions of this invention can be processed in accordance with conventional methods of Galenic pharmacy to produce medicinal agents for administration to patients, e.g., mammals including humans.

The compositions of this invention individually or in combination are employed in admixture with conventional excipients, i.e., pharmaceutically acceptable organic or inorganic carrier substances

126 26/60 24 140

suitable for parenteral, enteral (e.g., oral or inhalation) or topical application which do not deleteriously react with the active compositions. Suitable pharmaceutically acceptable carriers include but are not limited to water, salt solutions, alcohols, gum arabic, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose, amylose or starch, magnesium stearate, talc, titanium dioxide, silicic acid, viscous paraffin, perfume oil, fatty acid esters, hydroxy methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, etc. The pharmaceutical preparations can be sterilized and if desired mixed with auxiliary agents, e.g., lubricants, preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, salts for influencing osmotic pressure, buffers, coloring, flavoring and/or aromatic substances and the like which do not deleteriously react with the active compositions. They can also be combined where desired with other active agents, e.g., vitamins.

In some embodiments of the present invention, dosage forms include instructions for the use of such compositions.

For parenteral application, particularly suitable are injectable, sterile solutions, preferably oily or aqueous solutions, as well as suspensions, emulsions, or implants, including suppositories. Ampules, vials, and injector cartridges are convenient unit dosages.

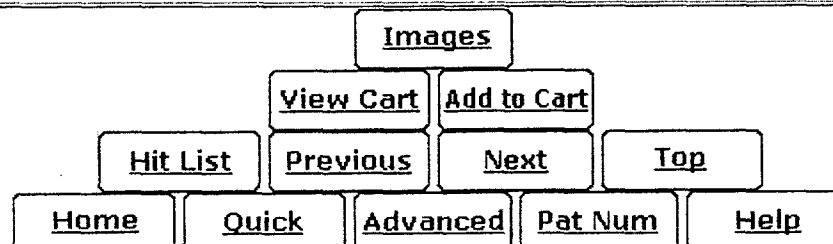
Also for parenteral application, particularly suitable are tablets, dragees, liquids, drops, suppositories, or capsules. A syrup, elixir, or the like can be used wherein a sweetened vehicle is employed. Sublingual and buccal forms are also noted.

Sustained or directed release compositions can be formulated, e.g., liposomes or those wherein the active component is protected with differentially degradable coatings, e.g., by microencapsulation, multiple coatings, etc. It is also possible to freeze-dry the new compositions and use the lyophilizates obtained, for example, for the preparation of products for injection.

Generally, the compositions of this invention are dispensed in unit dosage form comprising 1-100 mg of sumatriptan or equivalent doses of other 5-HT agonists and 200-600 mg of naproxen sodium or equivalent doses of other NSAIDs in a pharmaceutically acceptable carrier per unit dosage.

It will be appreciated that the actual preferred amounts of active compositions in a specific case will vary according to the specific compositions being utilized, the particular compositions formulated, the mode of application, and the particular route of administration. Dosages for a given subject can be determined using conventional considerations, e.g., by customary comparison of the differential activities of the subject compositions and of a known agent, or by means of an appropriate, conventional pharmacological protocol.

\* \* \* \* \*



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau25  
107  
44

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification <sup>6</sup> :<br><b>A61K 31/40, 31/435, 31/42, 31/70</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | (11) International Publication Number: <b>WO 97/33579</b>         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (43) International Publication Date: 18 September 1997 (18.09.97) |
| (21) International Application Number: PCT/GB97/00663                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | (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). |                                                                   |
| (22) International Filing Date: 11 March 1997 (11.03.97)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
| (30) Priority Data:<br>9605328.5 13 March 1996 (13.03.96) GB<br>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).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  | Published<br>With international search report.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |
| (72) Inventors; and<br>(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).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
| (54) Title: MEDICAMENTS COMPRISING 5HT <sub>1</sub> -LIKE RECEPTOR AGONISTS WITH AN INCREASED ABSORPTION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
| (57) Abstract<br><p>The invention relates to a method improving the absorption of compounds which act as 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonists following oral or intranasal administration. The invention also provides pharmaceutical compositions for oral or intranasal administration of 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonists and paracellular absorption enhancers. The paracellular absorption enhancers increase the rate of absorption of the 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist. Suitable 5HT<sub>1</sub>-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.</p> |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |

26  
HPC  
12 8CLAIMS

1. The use of a 5HT<sub>1</sub>-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 5HT<sub>1</sub>-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 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist.
- 15 3. The use according to claim 1 or claim 2 wherein the 5HT<sub>1</sub>-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 5HT<sub>1</sub>-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.

27  
129  
+15

20

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 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist, or a physiologically acceptable salt thereof, and one or more paracellular absorption enhancers.
8. A method of enhancing the rate of absorption of a 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist or a physiologically acceptable salt thereof following oral or intranasal administration by simultaneous, separate or sequential administration of the 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist with one or more paracellular absorption enhancers.
9. A method according to claim 7 or claim 8 wherein the 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist and the paracellular absorption enhancer are administered simultaneously.
10. A method according to any of claims 7 to 9 wherein the 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist and the paracellular absorption enhancer are administered intranasally.
11. A method according to any of claims 7 to 10 wherein the 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist is naratriptan or a physiologically acceptable salt thereof.
12. A pharmaceutical composition for oral or intranasal administration comprising a 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist and one or more paracellular absorption enhancers.
13. A composition according to claim 12 wherein the 5HT<sub>1</sub>-like receptor agonist is sumatriptan, naratriptan or 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one.



130

28  
11/1

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 31/485, 31/13, 31/48, 31/645, 31/275, 31/165, 31/135</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>A2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 98/15275</b><br><b>(43) International Publication Date:</b> 16 April 1998 (16.04.98) |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/US97/17828<br><b>(22) International Filing Date:</b> 6 October 1997 (06.10.97)<br><br><b>(30) Priority Data:</b><br>08/727,923 9 October 1996 (09.10.96) US<br>08/736,370 24 October 1996 (24.10.96) US<br><br><b>(71) Applicant:</b> ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION<br>[US/US]; Collingwood Plaza, 4900 Route 33, Neptune, NJ 07753 (US).<br><br><b>(72) Inventor:</b> CARUSO, Frank, S.; 2 Bowling Green, Colts Neck, NJ 07722 (US).<br><br><b>(74) Agents:</b> DILWORTH, Peter, G. et al.; Dilworth & Barrese, 333 Earle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US). | <b>(81) Designated States:</b> 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).<br><br><b>Published</b><br><i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i> |                                                                                                                                          |
| <b>(54) Title:</b> METHOD AND POTENTIATED COMPOSITION FOR TREATING MIGRAINE<br><br><b>(57) Abstract</b><br><br>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.                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |



US005860950A

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.<sup>6</sup> ..... 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

[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 .

Primary Examiner—Mannuel 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 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 serotonin<sub>2</sub> antagonist, a  
serotonin<sub>1</sub> antagonist, a histamine antagonist, a serotonin  
agonist, a cyclooxygenase inhibitor, a neurokinin<sub>1</sub>  
antagonist, a neurokinin<sub>2</sub> antagonist, a purinoceptor  
antagonist, an ATP-sensitive potassium channel opener, a  
calcium channel antagonist, a bradykinin<sub>1</sub> antagonist, a  
bradykinin<sub>2</sub> antagonist and a  $\mu$ -opioid agonist.

21 Claims, 12 Drawing Sheets

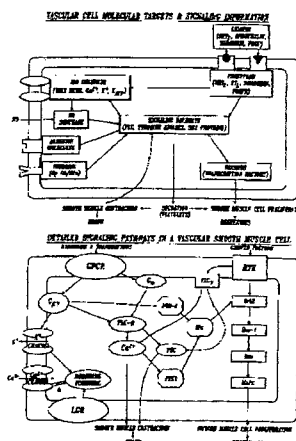


TABLE 29

| Blood pressure and heart rates during the protocol |                 |                 |                  |                  |
|----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| Group                                              | Baseline<br>(N) | 5 Minute<br>(N) | 15 Minute<br>(N) | 30 Minute<br>(N) |
| <b>Systolic Blood Pressure</b>                     |                 |                 |                  |                  |
| Saline                                             | 83 ± 9 (4)      | 93 ± 6 (3)      | 92 ± 11 (4)      | 83 ± 10 (4)*     |
| Test Solution                                      | 92 ± 5 (7)      | 35 ± 5 (7)      | 35 ± 5 (7)       | 46 ± 5 (7)**     |
| <b>Heart Rate</b>                                  |                 |                 |                  |                  |
| Saline                                             | 202 ± 16 (3)    | 204 ± 3 (3)     | 198 ± 22 (3)     | 193 ± 29(3)*     |
| Test Solution                                      | 187 ± 111 (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 ( $p = 0.37$  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 neurokinin<sub>1</sub> receptor subtype antagonists and neurokinin<sub>2</sub> receptor subtype antagonists; calcitonin gene-related peptide receptor antagonists; interleukin receptor antagonists; phospholipase inhibitors including PLA<sub>2</sub> isoform inhibitors and PLC<sub>β</sub> 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 B<sub>4</sub> receptor subtype antagonists and leukotriene D<sub>4</sub> receptor subtype antagonists; opioid receptor agonists including  $\mu$ -opioid receptor subtype agonists,  $\delta$ -opioid receptor subtype agonists, and  $\kappa$ -opioid receptor subtype agonists; purinoceptor agonists and antagonists including P<sub>2Y</sub> receptor agonists and P<sub>2X</sub> 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.

34 133  
H

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 neurokinin<sub>1</sub> receptor subtype antagonists; 1.0 to 10,000 nanomolar for neurokinin<sub>2</sub> 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 PLA<sub>2</sub> 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 B<sub>4</sub> receptor subtype antagonists; 0.1 to 500 nanomolar for  $\mu$ -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for  $\delta$ -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for  $\kappa$ -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<sub>2</sub> receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; a serotonin<sub>3</sub> receptor subtype antagonist included at a con-

centration of 200 to 2,000 nanomolar; a histamine<sub>1</sub> 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 neurokinin<sub>1</sub> receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 500 nanomolar; a neurokinin<sub>2</sub> 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 bradykinin<sub>1</sub> receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 200 nanomolar; a bradykinin<sub>2</sub> receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; and a  $\mu$ -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<sub>1A,1B,1D,1F</sub> 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.

\* \* \* \* \*

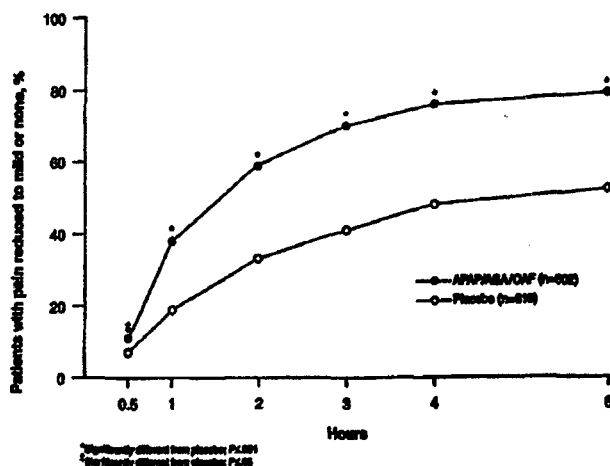


32 1321  
1321

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification <sup>6</sup> :<br><b>A61K 31/60</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | (11) International Publication Number:<br><b>WO 99/03475</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>A1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | (43) International Publication Date: 28 January 1999 (28.01.99)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (21) International Application Number: PCT/US98/13328<br>(22) International Filing Date: 25 June 1998 (25.06.98)<br>(30) Priority Data:<br>60/052,426          14 July 1997 (14.07.97)          US<br>09/021,284          10 February 1998 (10.02.98)          US<br>(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br>[US/US]; 345 Park Avenue, New York, NY 10154 (US).<br>(72) Inventors: ARMELLINO, Joseph, J.; 13 East Fox Chase Road,<br>Chester, NJ 07930 (US). KOSLO, Randy, J.; 3 Tindall Trail,<br>West Windsor Township, NJ 08512 (US).<br>(74) Agent: ZELLER, Charles, J.; Bristol-Myers Squibb Company,<br>2 Blachley Road, Stamford, CT 06922 (US). |  | (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).<br><br>Published<br>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



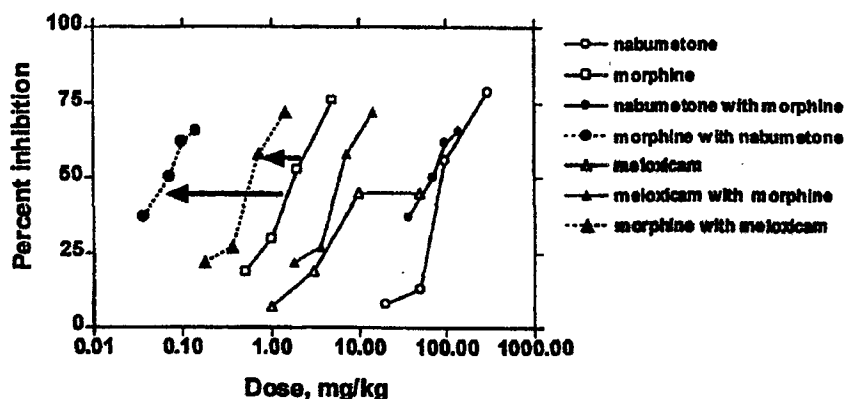
## (57) Abstract

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.



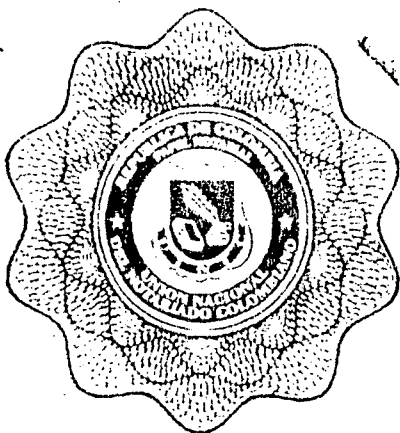
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           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



1650 B

AA 8567146

34  
136

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1658

- - 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 - - - - -

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 Circulo de Santafé de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide a una copia autentica que he tenido a la vista.  
23/8/2002  
DIANA BEATRIZ LOPEZ  
NOTARIO 25 (E)

De la Notaría

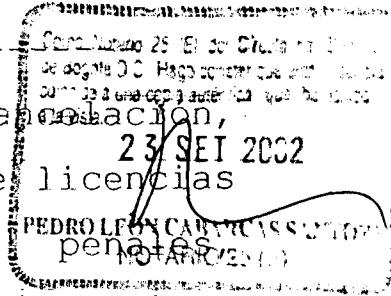
De fecha

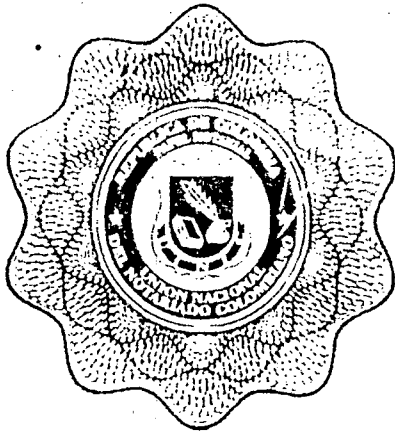
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

**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 oberservaciones 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 prccesos que





16583

AA 8567152

35  
17  
137

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.-----

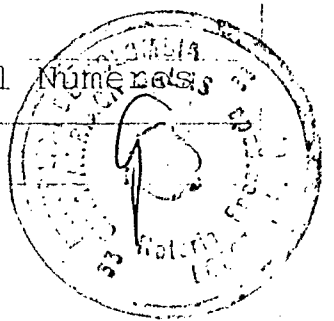
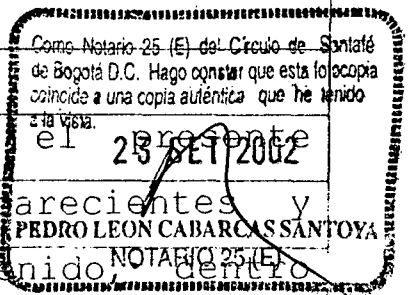
Manifestamos que de la veracidad de las  
declaraciones del contenido y autenticidad de los  
documentos anexos en éste instrumento público sólo  
respondemos los comparecientes.-

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el  
instrumento Público por los comparecientes y  
advertidos de la formalidad de su contenido,

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  
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. 79.152.473

TEL: 621-2631

Como Notario 25 (E) del Circuito de Notarios de Bogotá D.C. hago constar que esta copia es como de una copia auténtica que he tenido a la vista.

23 SET 2002

PEDRO LEON CARRAS SANTON  
NOTARIO 25 (E)

*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

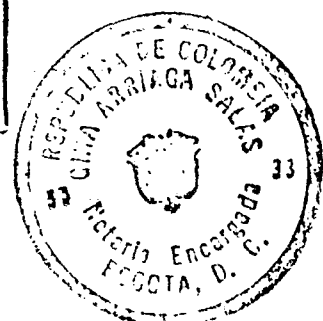
Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar Dto. 1772/79

Santafé de Bogotá, D.C. 05 JUL. 2002

*Qui Alum*



## 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

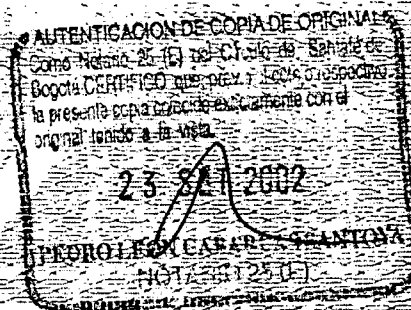
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

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        |

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 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

ARTURO VELEZ GIL  
C.C. 2,429,792

ALVARO VISBAL NAVARRO  
C.C. 7,425,050

ROBERTO S. VENTURA PAULY  
C.C. 16,697,614

### SUPLENTES

DAVID VENTURA CRISPINO  
C.C. 14,439,023

ALVARO VELEZ VICTORIA  
C.C. 14,940,176

MAURICE M. VENTURA PAULY  
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.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 LAFRANCOL  
UBICADO EN LA:  
CR-1 No. 46-84  
DE CALI  
Y RENOVÓ 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:  
CR. 1A No. 46-80  
DE CALI  
Y RENOVU 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 RENOVU 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 HABILES  
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO  
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA  
GUBERNATIVA

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 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 \*\*\*\*\*

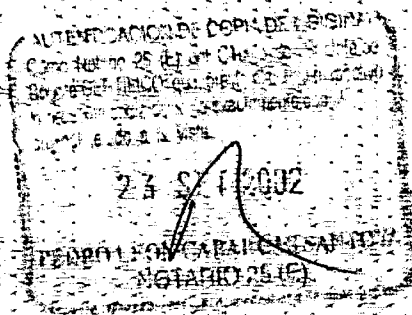
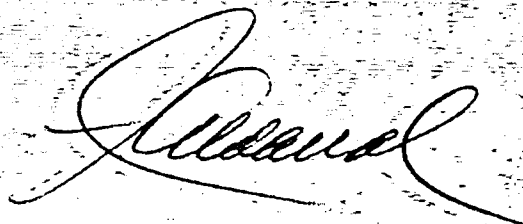
249831

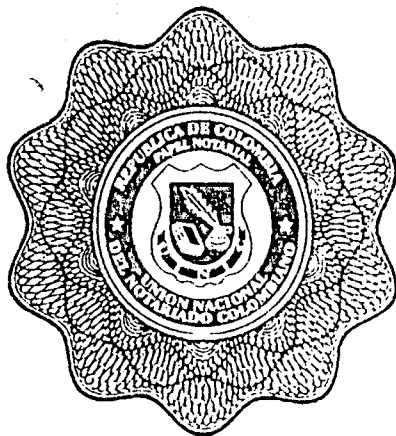
PAGINA 08

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.





AA 3286777 NOTARIA TERCERA ENCHUSTRADA 142

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 c/ 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 y todos 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 3ª de Cali

23 SET 2002  
COINCIDE A UNA COPIA AUTÉNTICA QUE SE HA VISTO

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.-----

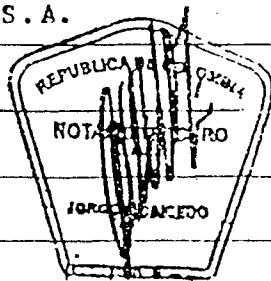
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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*

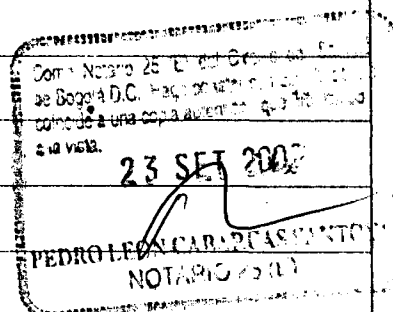
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO



159148. 41

143 ~~15~~

PAGINA 1

0036226328

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7-39

23 NO 7 39  
AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL  
Cume Molano 26 (E) del Grupo de Santafé de  
Bogotá CERTIFICADO que, previo el cotejo respectivo,  
la presente copia coincide exactamente con el  
original tanico a la vista.

23 SET 2002

PEDRO LEON CARRASCO SANTOYA  
NOTARIO 25 (E)

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

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 T E

**CRQI CHAS LTD.**

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   |       |

431  
~~150~~

PAGINA 3  
0036226328

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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 SUJECION 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 149

PAGINA 7

0036226328

LIBRO: 09

LIBRO: 09

C.C. 31,170,896

## LIBRO: 09

REVISOR FISCAL

## LIBRO: 09

YAL 3780-10501

150

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 8  
0036226328

48  
164

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)

PAGINA 9  
0036226328

C E R T I F I C A :

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

153  
SA  
47

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 ARTICULO 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

PAGINA 13

0036226328

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

54  
170

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

BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

54  
170

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 15  
0036226328

SS  
AT

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 PARAGRFO 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, ESTÁ FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTÍCULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60 62 64 66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86 88 90 92 94 96 98 100

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

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 RENOVÓ 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 RENOVÓ 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 RENOVÓ 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

SG

127

## 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

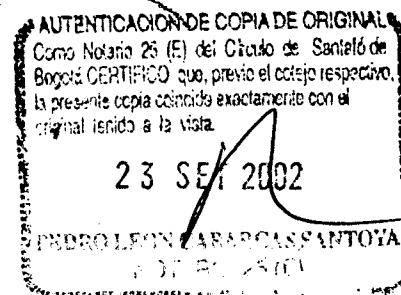
DE 2,002 HORA: 15:50:09

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\*



162 60  
Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176039-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00033396 00000003  
Fecha (AMD): 2002-09-24 13:36:16  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 65

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,782  
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2002

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE  | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| JOSE ARRACIN | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 1323071  | 24/09/2002 | 1,548,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-04 | PRESENTACION DE OBSERVACIONES |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 201,000.00     |
|       |             | TOTAL :                       | \$ 201,000.00  |

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

163 64  
126

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

Folios: 65

Radicacion : 00033396 00000003  
Fecha (AMD): 2002-09-24 13:36:16  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,783  
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2002

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO        | CUENTA        | No. PAGO    | FECHA PAGO | Vr. PAGO   |              |
|-------------|-----------|--------------|---------------|-------------|------------|------------|--------------|
| COSE        | ARRACIA   | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 1323071    | 24/09/2002 | 1,548,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-04 | PRESENTACION DE OBSERVACIONES |                |
| 12    |             | MARCAS Y LEMAS COMERCIALES    | 201,000.00     |
|       |             | TOTAL :                       | \$ 201,000.00  |

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

164 62  
17A

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Folios: 65.

Radicacion : 88833396 88888883  
Fecha (AMD): 2002-09-24 13:36:16  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 488 OPOSICION  
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,784  
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2002

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|---------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| JOSÉ MARRACIN | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 1323071  | 24/09/2002 | 1,548,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | PRORROGA DE TERMINOS    | 57,000.00      |
|       |             | 31 PRORROGA DE TERMINOS | 57,000.00      |
|       |             | TOTAL :                 | \$ 57,000.00   |

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

165 63  
178

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00033396 00000003

Folios: 65

Fecha (AMD): 2002-09-24 13:36:16

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,785  
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2002

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE         | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| JOSE NUÑEZ BARRACIN | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 1323071  | 24/09/2002 | 1,548,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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