

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1

OPOSICION A:

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

2

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 00 063 084
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.
Apoderado: CARLOS R. OLARTE
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"AGONISTAS DEL RECEPTOR 5HT1 Y UN INHIBIDOR DE LA COX-2 O UN
AINE PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA"
Gaceta: 519 de 29/08/2002, Página 276 – Número de Publicación 706

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: (1) Tecnoquímicas S.A. (2) Lafranco S.A.	IDENTIFICACION
	Dirección: (1) Calle 23 No. 7-39 (2) Diag. 107 No. 36-45	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: (1) 890 300 466-5 (2) 890 301 463 -8
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Teléfono: (1) (092) 882.55.55 (2) 622.04.66	
	Fax: (1) (092) 883.88.59 (2) 236.55.34	
	Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C.	
	Nombre: José Luis Reyes Villamizar	IDENTIFICACION
	Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205	C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: 621.26.31	C.E. ☐ Otro ☐
	Fax: 621.25.42	
	E-mail: jlreyesv@colomsat.net.co	Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655
	Domicilio: Bogotá, D.C.	

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: 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).

Justificación: Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT1 seleccionado de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y Naratriptan, con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), carece de nivel inventivo en la medida en que 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. De igual manera, cada uno de los componentes pertenece al estado de la técnica y existe un sinnúmero de publicaciones que revelan la posibilidad de hacer combinaciones con dichos principios activos.

5	0278954	0278955	(Oposición)	Fecha
	Comprobante de pago No. <u>0278955</u>			
(0278) Noviembre 26-2002	0278963	0278962	(Prórroga)	Fecha
Noviembre 26-2002				

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: 

C.C. 79.152.473 T.P. 44655

28
67

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 00-063-084

TÍTULO SOLICITADO: "Agonistas del receptor de 5-HT1 y un inhibidor de la COX-2 o un AINE para el tratamiento de la migraña."

PUBLICACIÓN: Gaceta 519 de 29-08-2002, número de publicación 706

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 00-063-084, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso, reivindica una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT1 seleccionado de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y Naratriptan, con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) seleccionado de diclofenaco sódico, Nabumetona, Naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De igual manera, revela un procedimiento en donde dichos principios activos se administran en forma separada o en conjunta, en rangos de dosis que los hace eficaces en el tratamiento de la migraña.

2.1 Carencia de nivel inventivo de la composición

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

Además del amplio conocimiento individual de los componentes que el propio solicitante admite, es necesario determinar si la combinación pretendida es producto de la combinación inesperada de los componentes, de tal suerte que el resultado obtenido 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 mejorados.

La respuesta a esta hipótesis está dada no sólo por la revisión sistemática del arte anterior revelado por el solicitante e incorporado como referencia en el expediente¹, 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.

Los documentos que se citan en este escrito acreditan y demuestran que:

1. Los agonistas 5HT₁ como eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán han sido revelados con anterioridad a la fecha de prioridad, al igual que su aplicación, mecanismos de acción para tratar el dolor y su presencia en formulaciones farmacéuticas para ese fin.
2. Los agonistas 5HT₁ eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán pueden emplearse en combinación con inhibidores de la COX-2.
3. Los inhibidores de la COX-2, 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.
4. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como diclofenaco sódico, Nabumetona, Naproxeno sódico, ketorolaco e Ibuprofeno, son ampliamente conocidos y usados, además de pertenecer al estado de la técnica mucho tiempo antes de la publicación de la presente solicitud.

Los agonistas 5HT₁ como eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y Naratriptan, pertenecen al estado de la técnica y como es de amplio conocimiento, estos

¹ Ver las patentes y documentos citados en los folios 20 a 28 de la solicitud, incorporadas íntegramente como referencia.

principios activos son usados como antimigrañosos por obra de expuesto en algunas publicaciones científicas como el Index Merck o las "Bases Farmacológicas de la terapéutica" de Goodman & Gilman.

Así mismo, los AINES y los inhibidores de la Ciclooxigenasa-2 han sido ampliamente revelados teniendo en cuenta las publicaciones citadas por el mismo solicitante y otros documentos como "AINES COX-2 SELECTIVOS"² y "Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos"³ a los cuales se hará referencia más adelante.

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

Como se dijo, el propio solicitante admite en los documentos que cita como referencia, el conocimiento de la combinación de agonistas de receptores 5HT₁ con inhibidores de la COX-2 o con AINES en composiciones farmacéuticas y procedimientos como los de la presente solicitud. Conocida la compatibilidad de los compuestos y la posibilidad de combinación, no existe desde ahora aporte técnico alguno en formularlos en una composición farmacéutica. Una persona versada en la materia, conociendo los 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.

Como demostración adicional de lo expuesto, llamo la atención del despacho hacia los siguientes documentos en los cuales se revela lo siguiente:

- Publicación PCT/WO 97/33579 del 16 de septiembre de 1997: revela composiciones farmacéuticas para administración oral o intranasal de receptores 5HT₁ y agentes que incrementan la absorción, incluyendo en la primera categoría sumatriptán y naratriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables, para administración separada, secuencial o simultánea en el tratamiento de la cefalea y la migraña. Esta publicación reitera el conocimiento individual de composiciones que contienen agonistas de receptores 5HT₁

² www.medens.com/encuentro/curriculums/DrJGBovill.htm. "AINES COX-2 SELECITVOS" Prof. Dr. J. G. Bovill MD, PhD, FCARCSI. Las referencias contenidas en esta publicación son anteriores a la fecha de presentación de la solicitud colombiana.

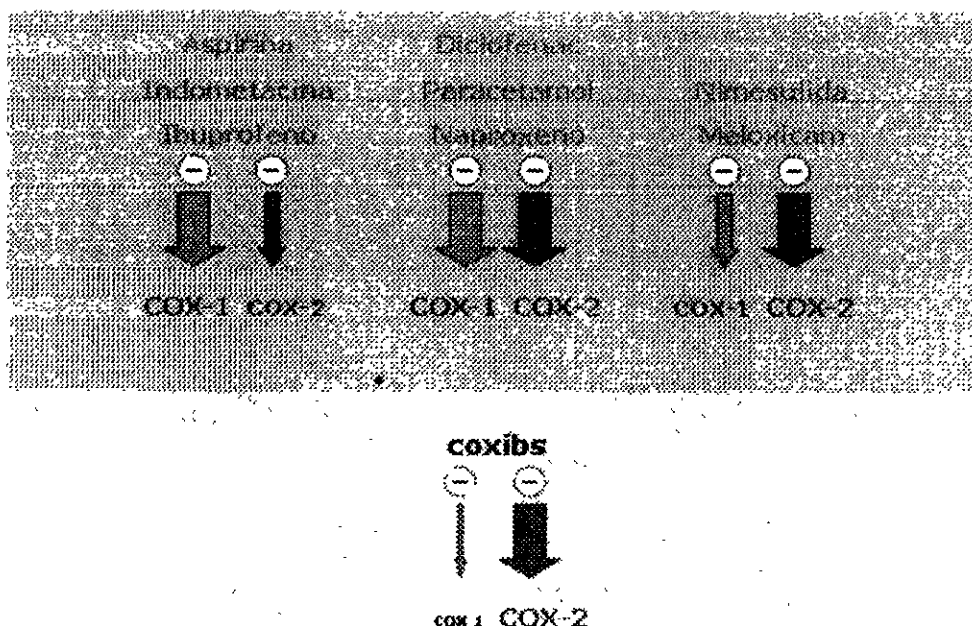
³ Goodman & Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Capítulo 27, Vol 1. Novena Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. 1996. Pág 661 a 705.

para tratar la migraña, y la posibilidad de que dichos agonistas sean formulados en combinación con otros principios activos.

- En Goodman & Gilman se encuentran revelados los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): el ketorolac es un potente analgésico con moderada eficacia antiinflamatoria; el Diclofenac es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la indometacina, el Naproxeno y otros medicamentos; el Ibuprofeno y el Naproxeno son inhibidores de la ciclooxigenasa, y son antiinflamatorios eficaces en varios modelos de inflamación; la Nabumetona es un potente antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa -2.
- La publicación "AINES COX-2 SELECTIVOS" expone que la gran mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la actividad de la ciclooxigenasa -1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) así como la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Fármacos como la aspirina, la indometacina y el ibuprofeno son inhibidores más potentes para la COX-1 que para la COX-2; el diclofenac, el paracetamol, y el naproxeno son inhibidores equipotentes para ambos tipos y la nimesulida y el meloxicam son inhibidores selectivos de la COX-2. La nueva generación de COX-2 selectivos, los coxibs, tienen muy baja o ninguna actividad contra la COX-1.
- En la publicación "AINES COX-2 SELECTIVOS" se expone que: la gran mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la actividad de la ciclooxigenasa -1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) así como la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Fármacos como la aspirina, la indometacina y el ibuprofeno son inhibidores más potentes para la COX-1 que para la COX-2; el diclofenac, el paracetamol, y el naproxeno son inhibidores equipotentes para ambos tipos y la nimesulida y el meloxicam son inhibidores selectivos de la COX-2. La nueva generación de COX-2 selectivos, los coxibs, tienen muy baja o ninguna actividad contra la COX-1. La nueva generación de COX-2 selectivos, los coxibs, tienen muy baja o ninguna actividad contra la COX-1. Lo anterior queda ilustrado en el siguiente gráfico, donde se observa cómo actúan los distintos AINEs sobre la enzima ciclooxigenasa y en consecuencia, la diferenciación en su acción farmacológica, ya sea si actúan sobre la COX-1 o sobre la COX-2 ⁴.

⁴ www.medens.com/encuentro/curriculums/DrJGBovill.htm. "AINES COX-2 SELECITVOS" Prof. Dr. J. G. Bovill MD, PhD, FCARCSI. Las referencias contenidas en esta publicación son anteriores a la fecha de presentación de la solicitud colombiana.

71



- La patente americana US 5,872,145 de **16 de febrero de 1999:** revela una composición y un método para tratar la migraña, que comprende administrar simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un **agonista 5HT₁** (Sumatriptan) con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antiinflamatorio no esteroide (**NSAIDs o AINEs**) de larga acción, como por ejemplo naproxeno sódico, Ibuprofeno y/o acetaminofén. 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.
- 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 con otros agentes como los inhibidores de la ciclooxigenasa. Si bien, no se menciona que dicha combinación sea usada en el tratamiento de la migraña, queda claro que ya se revelaban combinaciones de agonistas **5HT-1** con inhibidores de la **COX-2**.
- Publicación PCT/WO 99/13799 del **25 de marzo de 1999:** revela una composición analgésica sinérgica que combina analgésicos opioides como alfentanilo, hidromorfona, normetadona, levorfanol, nalbufina, pentazocina, e inhibidores de la **COX-2** como Celecoxib, Rofecoxib, Nabumetona, nimesulide. Esta publicación demuestra el uso de los inhibidores de COX-2 en formulaciones y combinaciones con otros agentes analgésicos.

- **Publicación PCT/WO 00/25779 del 11 de mayo de 2000:** revela la combinación de un agonista 5HT₁, seleccionado del grupo que consiste de Sumatriptan, Naratriptan, Eletriptan, Rizatriptan (entre otros) y un inhibidor selectivo de la COX-2 como el meloxicam, rofecoxib, celecoxib, valdecoxib (entre otros) usada en el tratamiento y prevención de la migraña.
- **Publicación PCT/WO 00/48583 del 24 de agosto de 2000:** Revela un método para el tratamiento de migraña que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista 5HT₁ (Sumatriptan) con un NSAID (AINEs) donde dicho NSAID es un inhibidor de COX-2 (seleccionado del grupo comprendido por celecoxib, rofecoxib, meloxicam y otros) y con otro analgésico como el Ibuprofeno o el Naproxeno. Las dosis reveladas para el agonista de 5HT₁ se encuentran entre 1mg y 300mg, y el inhibidor de COX-2 (preferiblemente celecoxib) se encuentra entre 100 y 400mg por día (Dosis reveladas casi en su totalidad en la solicitud actual).
- **Patente Europea EP 1051993 del 9 de mayo de 2000:** Se refiere a un método de tratamiento de la migraña, que consiste en administrar un agonista 5HT₁ en combinación con un inhibidor de COX-2 o un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs). Las dosis reveladas para el agonista de 5HT₁ se encuentran entre 0.05mg y 100mg, y el inhibidor de COX-2 se encuentra entre 10 y 300mg por día (Dosis reveladas en la solicitud actual).

Esta anterioridad tiene prioridad US 134311P del 14 de mayo de 1999, y su contenido es idéntico al revelado en la solicitud colombiana en cuestión, la cual no invoca ninguna prioridad. Lo anterior permite resaltar que la materia contenida (dosis, principios activos, formulaciones) en la solicitud colombiana ya había sido revelada en el estado de la técnica, por lo cual carecería totalmente de novedad y de nivel inventivo.

En conclusión y por todos los argumentos anteriormente expuestos, es evidente la carencia de nivel inventivo de las composiciones y dosis reivindicadas en virtud de lo revelado en las publicaciones referidas en el presente escrito, las cuales son anteriores a la fecha de publicación de la solicitud colombiana (23 de agosto de 2000), que, como se mencionó anteriormente, no invoca ninguna prioridad. Un experto en química farmacéutica con los documentos citados, su bibliografía y las técnicas disponibles en el estado de la técnica, puede realizar una yuxtaposición de los principios y materiales conocidos para lograr una posible utilidad sinérgica, lo cual es carente por completo de nivel inventivo a la luz del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

2.2. Indeterminación de las reivindicaciones

Las reivindicaciones que mantiene la solicitud versan sobre una composición integrada por los principios activos señalados y sus dosis, 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 farmacéutica, en cualquier proporción de ingredientes y en cualquier modalidad de administración, empleara los principios activos en cuestión, los cuales carecen de patente como tales en Colombia.

Por último hago notar que el capítulo reivindicatorio hace referencia a procedimientos para el tratamiento de la migraña mediante la administración de los principios activos "separados o en conjunto"; dicha pretensión se podría interpretar como un método terapéutico, posibilidad excluida expresamente por el Artículo 20-d de la Decisión Andina, y aplicada reiteradamente por esa entidad.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 30 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

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

V. PRUEBAS

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

- 5.1. Copia frontal y reivindicaciones de la publicación PCT/WO 97/33579 de 18-09-97
- 5.2. Apartes del artículo "AINES COX-2 SELECTIVOS" Prof. Dr. J. G. Bovill MD, PhD, FCARCSI www.medens.com/encuentro/curriculums/DrJGBovill.htm.
- 5.3. Copia frontal de la patente americana US 5,872,145 del 16-02-1999

- 5.4 Copia frontal de la publicación PCT/WO 98/15275 de 14-04-98
- 5.5 Copia frontal de la patente US 5,860,950 de 19-01-99
- 5.6 Copia frontal de la publicación PCT/WO 99/13799 de 25-03-99
- 5.7 Copia frontal y de las reivindicaciones de la publicación PCT/WO 00/25779
- 5.8 Copia frontal y de las reivindicaciones de la publicación PCT/WO 00/48583
- 5.9 Copia frontal y de las reivindicaciones de la Patente Europea EP 1051993.

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 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VII. NOTIFICACIONES

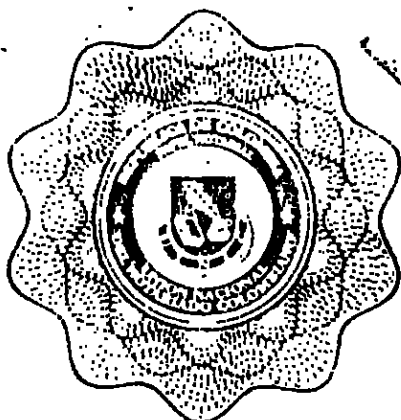
El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 # 7-39, de la ciudad de Cali; Lafrancol S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

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



1658 B.

AA 8567146

78 75

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

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

890.301.463-E - - - - -

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 auténtica que he leído a la vista.

26 NOV 2002

NOTARIO 25 (E)

ES EL PAPEL NO DE SE CUSTODIAR PARA EL USUARIO

De la Notaría

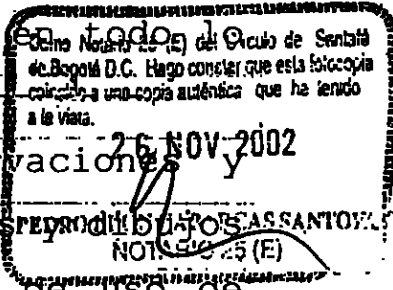
De fecha

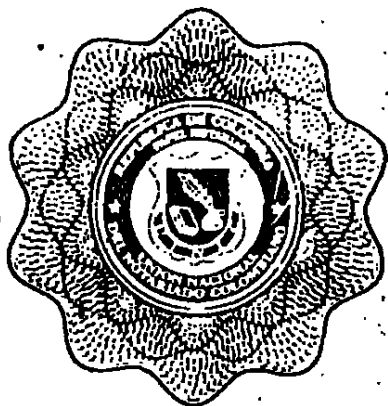
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el orden administrativo, contencioso, administrativo y judicial, **en todo lo** concerniente a los siguientes asuntos:-----

a.- Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----

b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que





1658³

AA 8567152

76

promueva Lafrancol S.A.; o se
promuevan contra esta y.-----
c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados; tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

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

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

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

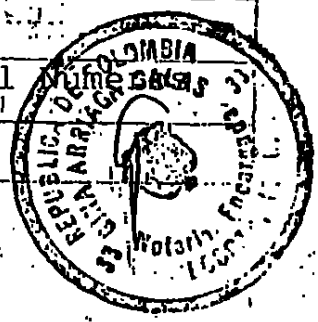
OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza.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

Se utilizaron las hojas de papel Notarial

AA 8567146, 8567152.

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO AL SIGNATARIO NI AL USUARIO

Como Notario 26 (E) del Circuito de Santafé de Bogotá D.C. hego constar que esta fotocopia coincide a una copia auténtica que he tenido a la vista.



249831

PAGINA 01

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

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A :

NIT No: 890,301,463 -8

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	

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

78

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

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:

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

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

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

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A:

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

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 07

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

80

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 RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS 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*****

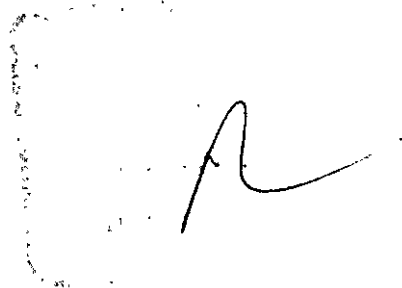
249831

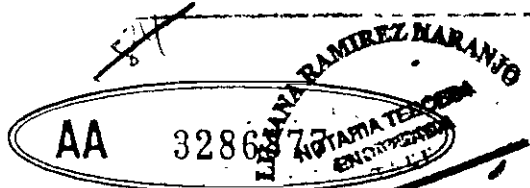
PAGINA 08

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 2,001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO.





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

81

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

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

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

- - - - -

- - - - -

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

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

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

4539
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

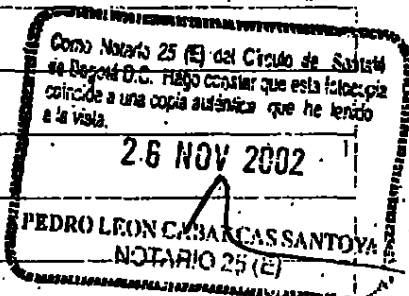
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473

TEL: 621-2631



DIANA BEATRIZ LOPEZ

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar Dpto. HOS: Dcto. 1772/79

Santia de Bogotá D.C. 05 JUL. 2002

Qui Asumit



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.

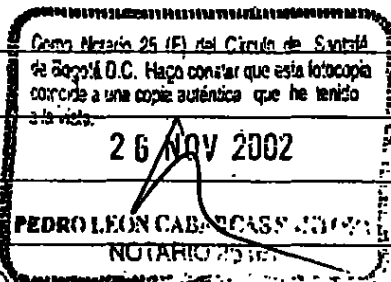
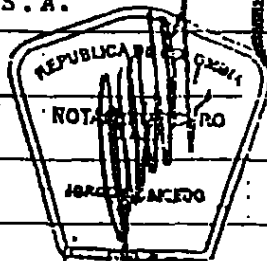
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

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. ENMENDA-DO "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

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

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA: 15:50:09 PAGINA 1 0036226328

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:
TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

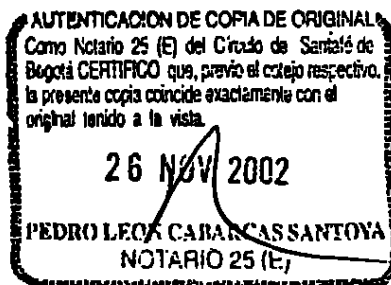
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5



C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 2

0036226328

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 3
0036226328

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 4
0036226328

EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

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

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

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

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 5
0036226328

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

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

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

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 6
00362263282D
87

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

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

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26

NRO. 62203

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C. 14,445,880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C. 14,949,561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B. DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C. 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C. 14,434,582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 38

FECHA: 1992/02/03

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1992/06/05

NRO. 54016

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 52

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTE

FRANCISCO JOSE BARBERI O.
C.C. 14,445,880GUSTAVO SANCHEZ L.
C.C. 16,625,960JUAN MANUEL BARBERI O.
C.C. 14,949,561VICTOR ROSA G.
C.C. 6,811,102JUAN B. DE LOS RIOS G.
C.C. 17,108,621CARLOS ALBERTO JIMENEZ
C.C. 16,702,695EMILIO SARDI A.
C.C. 14,434,582ERNESTO TRUJILLO PEREZ
C.C. 14,984,104DIEGO QUIJANO REISSNER
C.C. 16,615,708ANA MARIA ALVAREZ
C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

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

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 8
0036226328LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 2001/09/03
FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25 NRO. 06933 LIBRO: 09LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

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

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

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 SEÑOR 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

98
92

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
003622632896
93

PODER. LOS APODERADOS SE CENTRAN 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,

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

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

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14
0036226328

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

C E R T I F I C A :

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

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

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

97
96

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

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 16
0036226328100
97

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
0036226328101
98

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 BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

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

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 18
0036226328102
99

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

C E R T I F I C A :

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

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19
0036226328

C E R T I F I C A :

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

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

C E R T I F I C A :

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

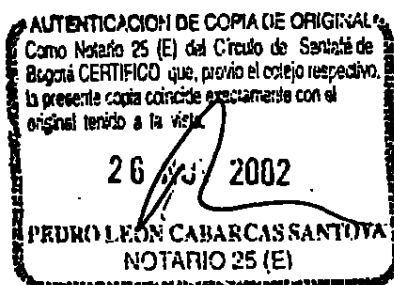
DE 2,002 HORA: 15:50:09

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

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

EL SECRETARIO

123456





INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/40, 31/435, 31/42, 31/70	A1	(11) International Publication Number: WO 97/33579 (43) International Publication Date: 18 September 1997 (18.09.97)
(21) International Application Number: PCT/GB97/00663 (22) International Filing Date: 11 March 1997 (11.03.97) (30) Priority Data: 9605328.5 13 March 1996 (13.03.96) GB 9605329.3 13 March 1996 (13.03.96) GB (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): DESAI, Jeremy, Bharat (GB/GB); Glaxo Wellcome plc, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB); LACEY, Laurence, Francis (GB/GB); Glaxo Wellcome plc, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BT (GB); SCHWARTZ, Sheila, Irene (GB/GB); Glaxo Wellcome plc, Langley Court, South Eden Park Road, Beckenham, Kent BR3 3BS (GB). (74) Agent: HAMMER, Catriona, M.; Glaxo Wellcome plc, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, 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 (OH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: MEDICAMENTS COMPRISING 5HT ₁ -LIKE RECEPTOR AGONISTS WITH AN INCREASED ABSORPTION (57) Abstract The invention relates to a method improving the absorption of compounds which act as 5HT₁-like receptor agonists following oral or intranasal administration. The invention also provides pharmaceutical compositions for oral or intranasal administration of 5HT₁-like receptor agonists and paracellular absorption enhancers. The paracellular absorption enhancers increase the rate of absorption of the 5HT₁-like receptor agonist. Suitable 5HT₁-like receptor agonists for use in the invention include sumatriptan, naratriptan and 4-[3-(trans-3-dimethylaminocyclobutyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-(4S) oxazolidin-2-one.		

108
102**CLAIMS**

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

106
103

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

AINES COX-2 SELECTIVOS
Farmacología y Acciones Clínicas

Prof. Dr. J. G. Bovill MD, PhD, FCARCSI

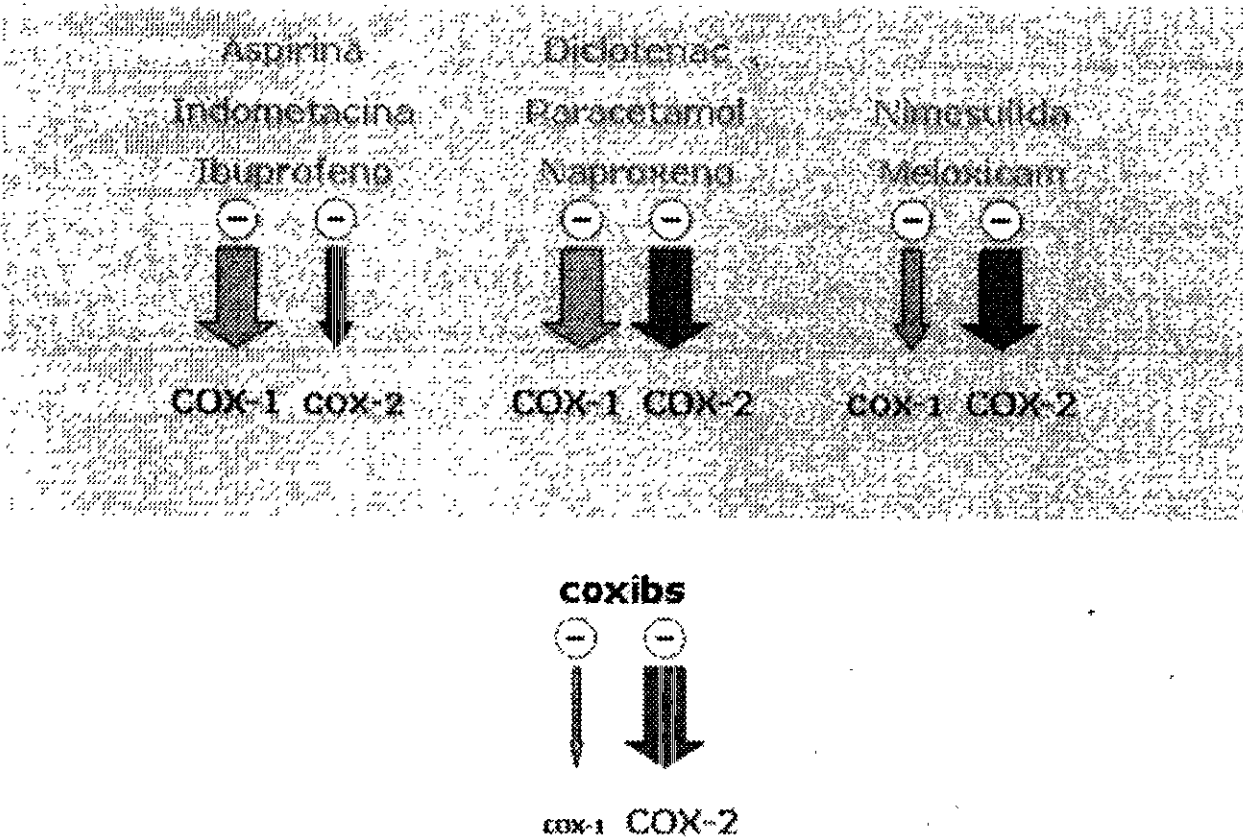
Inhibidores COX-2 Selectivos

Hay vastas diferencias en la selectividad de los AINEs convencionales para las dos isoformas (Tabla 1) Algunos, tales como la **aspirina**, la **indometacina** y el **ibuprofeno** son inhibidores más potentes para la **COX-1** que para la **COX-2**.

El **diclofenac**, el **paracetamol**, y el **naproxeno** son inhibidores equipotentes para ambos tipos.

La **nimesulida** y el **meloxicam** son inhibidores selectivos de la **COX-2**. [24,25]

La nueva generación de **COX-2 selectivos**, los **coxibs**, tienen muy baja o ninguna actividad contra la **COX-1**



La selectividad para la **COX-2** ha sido medida usando una variedad de ensayos, los que frecuentemente dan valores muy diferentes en la relación de selectividad **COX-2:COX-1**.

Druga	IC ₅₀ COX-1	IC ₅₀ COX-2	Selectividad COX-2	Referencia
Celecoxib	6,3	0,96	6,6	41
Celecoxib	6,7	0,87	7,6	57
Celecoxib	1,2	0,83	1,5	88
Rofecoxib	18,8	0,53	35,5	53
Valdecoxib	25,4	0,89	28,5	53
Etoricoxib	116,0	1,1	105,0	57
Meloxicam	1,4	0,7	2,0	41
Nimesulide	4,1	0,56	7,3	57
Nimesulide	10,0	7,9	5,26	88
Diclofenac	0,15	0,05	3,0	41
Ibuprofen	4,8	24,3	0,2	57
Pirocoxam	0,76	9,0	0,08	57

Tabla 1: Concentraciones (µM) de varios AINEs que producen 50% de inhibición (IC₅₀) de la actividad De la COX-1 o de la COX-2 en ensayos humanos con sangre entera

Haga click sobre el número de la referencia para ir a ella. [41]; [53]; [57]; [88]

Los ensayos bioquímicos usando enzimas recombinantes dan relaciones mucho más altas, pero ellas no reflejan necesariamente la complejidad de las interacciones droga-enzima *in vivo*. Los ensayos que se han realizado con sangre entera es más probable que reflejen de manera más cierta la selectividad en los pacientes. Estos se basan en la producción de tromboxano B₂ durante la coagulación de la sangre (un índice de la actividad plaquetaria de la COX-1) y en la producción de prostaglandina E₂ por lipopolisacáridos bacterianos (LPS) en sangre entera (un índice de la actividad de la COX-2 de los monocitos) [26,27]. Estos procedimientos han demostrado que el **rofecoxib** y el **celecoxib** no tienen efectos significativos sobre la actividad de la COX-1 a las dosis recomendadas para su uso terapéutico. Sin embargo, el **celecoxib**, puede inhibir la COX-1 mediante la producción de TXB₂ cuando se le administra en dosis que exceden las terapéuticas.[28]

Los primeros inhibidores selectivos de la COX-2, los **coxibs celecoxib, rofecoxib y parecoxib** [Figura 3] se encuentran disponibles para su uso clínico. El **valdecoxib**[29] y el **etoricoxib**[28] se encuentran en la actualidad sometidos a ensayos clínicos. El extremadamente corto lapso de tiempo transcurrido (aproximadamente una década) entre la identificación de las isoformas de COX-2 y el desarrollo de éstas drogas es un logro remarcable.

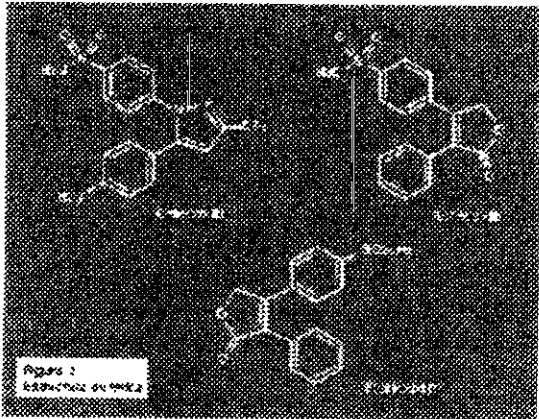


Figura 3
Estructura química del Celecoxib, Rofecoxib y Etoricoxib
(Ir a la figura ampliada)

Celecoxib

Celecoxib, el primer inhibidor específico de la COX-2 aprobado para uso clínico, es aproximadamente siete veces más específico para la COX-2 que para la COX-1. Está disponible sólo para **administración oral**. El celecoxib es **altamente lipofílico** con un **volumen de distribución grande** (>400 litros).

Es **metabolizado en el hígado** por la enzima citocromo CYP 2C9 a metabolitos inactivos. La **Biodisponibilidad oral** es del **22 al 40%**. Su **vida media de eliminación** es de **11 hs.**, aproximadamente. La **unión a las proteínas plasmáticas** es **>97%**. [28]

Celecoxib

Especificidad	COX-2:COX-1	7:1
Vía de suministro		Oral
Lipofilicidad	/	Lipofílico
Hidrofilicidad		
Volumen de Distribución		>400 litros
Metabolización		Hepática
Biodisponibilidad oral		22-40%
Vida Media de Distribución		11 horas
Unión Plasmáticas	Pts	>97%

En Europa y en USA el Celecoxib está aprobado para ser usado en el tratamiento de la **osteoartritis** y en la **artritis reumatoidea**. En USA también se ha aprobado para su empleo en el tratamiento de pacientes con **poliposis adenomatosa familiar** intentando minimizar el riesgo de que ella pueda desarrollar cáncer colorrectal. [31] Los resultados de un estudio han demostrado que el suministro de Celecoxib llevó a una reducción significativa en el adenoma "burden" en pacientes con adenomatosis poliposa. [32] Aunque el celecoxib, suministrado a las dosis recomendadas, no se ha asociado con síntomas gastrointestinales superiores, sí ha sido asociado con sangramiento gastrointestinal. [33]

Aunque varios estudios han sugerido que los coxibs pueden ser bien tolerados en pacientes que padecen asma inducido por aspirina, [34-36] se han reportado reacciones alérgicas al grupo sulfonamida. [36-38] En un ensayo clínico grande se investigó la seguridad gastrointestinal del celecoxib (estudio CLASS), la incidencia de *rash* dérmico fue más del doble que con los AINEs comparados. [38] Por lo tanto, basado en las evidencias al presente, el celecoxib debería ser considerado como contraindicado en pacientes que sean portadores de alergia a la sulfonamida.

Es limitada la experiencia que hay con el celecoxib para el tratamiento de dolor postoperatorio. Dosis simples de 200 mg de celecoxib, en pacientes con dolor agudo severo en el postoperatorio de cirugía ortopédica, produjeron analgesia comparable a 10 mg de hidrocodona / 1000 mg paracetamol cada 8 horas. [39] En un lapso de 5 días, tres dosis orales diarias de 200 mg de celecoxib demostraron mejor analgesia y tolerabilidad comparada con la producida por 10 mg de hidrocodona / 1000 mg de paracetamol tomados 3 veces al día. Muchos pacientes no tuvieron necesidad de más de dos dosis diarias de celecoxib de 200 mg para controlar el dolor luego de pasar por una cirugía ortopédica. [39] En pacientes que había pasado por cirugía de fusión espinal, 200 mg de Celecoxib o 50 mg de Rofecoxib fueron útiles para disminuir las necesidades de morfina usada por analgesia controlada por el propio paciente (PCA). El celecoxib produjo una disminución del uso de la morfina para las primeras 8 horas posteriores a la cirugía, mientras que el Rofecoxib

demostró que reducía el uso de morfina a través de las 24 horas del período estudiado.[40]

Rofecoxib

Rofecoxib, el segundo coxib en ser aprobado para uso clínico, es un inhibidor selectivo de la COX-2 cuyos estudios *in vivo* han demostrado que hasta en dosis de 1000 mg/día, no posee efectos sobre la COX-1. Tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* ha tenido una selectividad COX-2 más alta que el celecoxib y el meloxicam.[41]

Al igual que el celecoxib sólo se dispone de la presentación oral.

Su Biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 90%, y su concentración plasmática máxima se alcanza a las 2-3 horas.

El rofecoxib es metabolizado en hígado por reducción citosólica, por medio de la flavoproteína reductasa, una vía independiente de la citocromo P450.

La vida media de eliminación es de 10-17 horas.

En los pacientes que toman warfarina el rofecoxib puede dar como resultado un aumento en el Porcentaje Normalizado Internacional (INR). Esto puede reflejar un aumento de la concentración plasmática de una R(+)warfarina, biológicamente menos activa.[42] En muchos pacientes que toman warfarina, un pequeño aumento en el INR en estado de equilibrio es probable que no tenga significación clínica importante.

Sin embargo, se debe tener la conducta de monitoreo estándar del INR en los pacientes que están medicados con warfarina y que inician tratamiento con rofecoxib o cambian el mismo, particularmente durante los primeros días.

Lo mismo que otros AINEs, el rofecoxib puede reducir la efectividad de la terapéutica antihipertensiva.[43]

La coadministración de rofecoxib con el inductor enzimático de la citocromo P-450, rifampicina, puede producir una disminución del 50% de la concentración plasmática de rofecoxib, por lo que debe considerarse aumentar la dosis inicial en los pacientes que están tomando inductores enzimáticos.[44]

En ensayos clínicos controlados el rofecoxib fue más efectivo que el celecoxib, y similar a los AINEs convencionales, para el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoidea. También se ha asociado con una significativamente menor incidencia, endoscópicamente confirmada, de úlcera duodenal y de eventos adversos gastroduodenales, en comparación con los AINEs convencionales.[44,45]

El rofecoxib ha sido evaluado para el tratamiento del dolor luego de la cirugía ortopédica,[46,47] la fusión espinal [48] y la prostatectomía radical.[49] Fue más efectivo que el celecoxib en pacientes con dolor luego de la cirugía de fusión espinal, aunque las dosis de celecoxib usadas en éste estudio han sido subterapéuticas. Ehrich *et al.* [50] compararon la eficacia analgésica del rofecoxib con placebo e ibuprofeno en 120 pacientes con dolor dental. En este estudio el alivio del dolor a las 6 horas después del suministro fue similar entre 50 y 500 mg de rofecoxib y 400 mg de ibuprofeno.

Rofecoxib	
Especificidad COX-2:COX-1	35:1 [53]
Vía de suministro	Oral
Concentración Plasmática Máxima	2-3 hs
Metabolización	Hepática
Biodisponibilidad oral	90%
Vida Media de Eliminación	10-17 horas

AINEs COX-2 SELECTIVOS
Farmacología y Acciones Clínicas

Prof. Dr. J. G. Bovill MD, PhD, FCARCSI

¿Cómo se comportan los inhibidores selectivos de la COX-2?

Los inhibidores selectivos de la COX-2 también han recibido la denominación de "aspirinas mejoradas" y no están asociadas a los efectos colaterales de los AINEs convencionales.[58]

Esta afirmación se basó en la premisa de que los inhibidores selectivos de la COX-2 no interferirían con las funciones fisiológicas relacionadas con la COX-1.

La **toxicidad** asociada con la terapéutica con AINEs se debe, principalmente, a la inhibición de la COX-1, mientras que los **efectos terapéuticos** beneficiosos derivan de la inhibición de la enzima inducible COX-2.

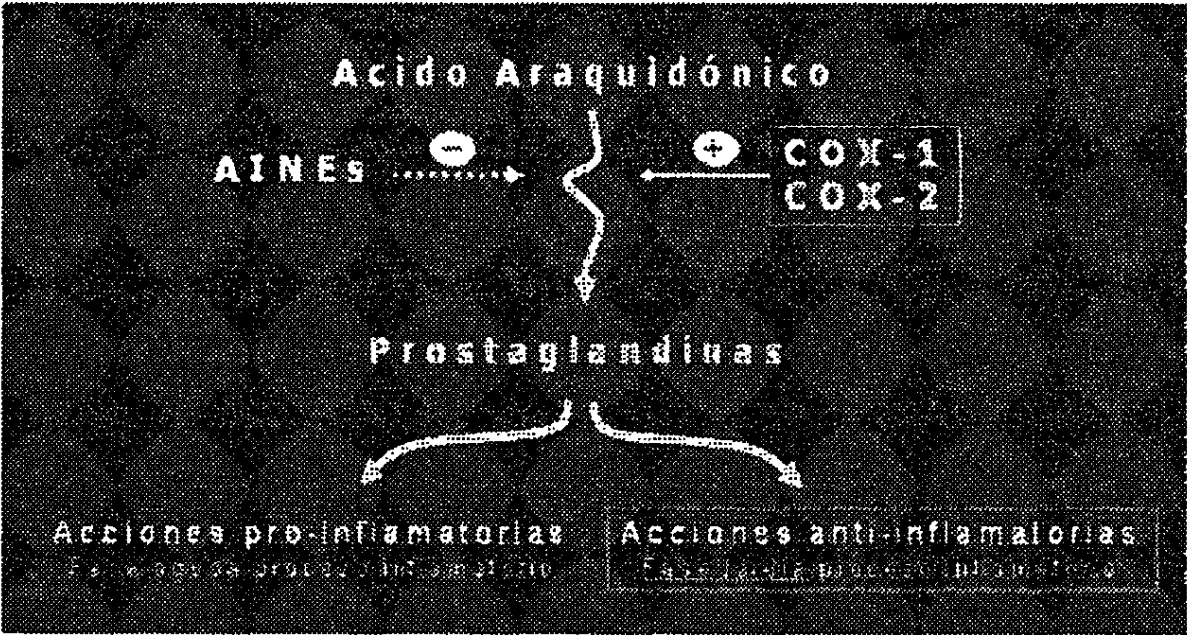
Los compuestos que inhiben de manera selectiva a la COX-2 son **analgésicos** y **anti-inflamatorios**, y presentan **menor toxicidad gástrica y renal**, las que normalmente se asocian al uso de los AINEs.

Existe considerable evidencia con respecto a que los **inhibidores selectivos COX-2** causan **significativamente menos complicaciones gastrointestinales** que los AINEs no selectivos.[31] Asimismo, debido a que la única isoforma presente en las plaquetas es la COX-1, los **inhibidores selectivos de la COX-2** no tendrían que tener implicancias sobre la hemostasia.

		Analgésicas	
AINEs selectivos	COX-2	acciones	Anti-inflamatorias
		menor	Toxicidad gástrica
			Toxicidad renal

Sin embargo, a pesar de que las evidencias sugirieron que la inhibición selectiva de la COX-2 serían muy beneficiosas, van apareciendo nuevas evidencias que llevan a pensar que la inhibición de la función fisiológica de las prostaglandinas podría no ser tan beneficiosa como se creyó.

La idea de que existe una clara distinción entre los roles fisiológicos y patológicos de las dos isoformas de la COX está comenzando a ser menos sustentable ya que sus acciones se entremezclan considerablemente.[59] De hecho, en algunas circunstancias, las prostaglandinas podrían ser beneficiosas en la resolución de la inflamación y del daño tisular.[60-62] Así, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2 son eficaces en la inflamación aguda, podrían exacerbar una fase tardía en la que se producen prostaglandinas anti-inflamatorias por mediación de la ciclo-oxigenasa.



Mediante estudios recientes se ha demostrado que la COX-2 se encuentra expresada constitutivamente en las neuronas y en las células epiteliales gástricas, y que podría ser importante en la transmisión neural de la protección gástrica.

La COX-2 del endotelio vascular también podría ser importante para la vasoconstricción.[63] En estudio reciente ha sugerido que la COX-2 podría tener un rol crucial en la protección contra el daño de la mucosa gástrica.[64]

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la cicatrización de las úlceras estomacales y el RNAm que codifica la síntesis de la COX-2 es intensamente inducido en la mucosa gástrica vecina a una úlcera.[65] En la rata, la inhibición de la COX-2 tiene una influencia negativa sobre la cicatrización de la úlcera gástrica.[66] La administración en las ratas de celecoxib y el rofecoxib durante cinco días no provocó lesiones en las mucosas gastrointestinales sanas. Por el contrario, cuando se les administró a ratas con mucosas gastrointestinales dañadas, se agravaron y complicaron las úlceras gástricas y provocaron, además, necrosis del intestino delgado.[67]

La inhibición completa de la COX-2 en los humanos podría implicar riesgos aún desconocidos.

Las prostaglandinas desempeñan un rol fisiológico importante en los riñones manteniendo la perfusión renal, especialmente ante una disminución de la presión de

perfusión o del volumen plasmático.

En pacientes susceptibles, los AINEs pueden provocar trastornos de la hemodinamia renal que terminen en insuficiencia renal aguda.

Las prostaglandinas también regulan la liberación de ADH e inhibirlas puede resultar en retención de sal, edema y en una reducción del efecto antihipertensivo de los diuréticos.

Mientras que los efectos renales adversos han sido principalmente atribuidos a la inhibición de la COX-1, ahora se reconoce que la COX-2 desempeña un rol fisiológico en la homeostasis renal.

La COX-2 es la única isoforma que ha sido detectada en la mácula densa y su expresión se dispara ante la restricción de sal.[68] Podría tener también un rol en el desarrollo ya que los ratones privados de COX-2 (knock out) desarrollan una nefropatía progresiva en la medida que van envejeciendo.[69,70]

Hasta hoy no existe evidencia sólida en humanos sobre los efectos renales adversos con los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 que se disponen actualmente.[71] Sin embargo, la experiencia limitada con éstas drogas en la actualidad hace recomendable su uso con precaución en pacientes susceptibles.

Como se señaló antes, los AINEs pueden desestabilizar el control de la presión en pacientes tratados por hipertensión, efecto en parte debido a sus acciones sobre la función renal.

Los pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo, especialmente inhibidores de la enzima de conversión, e inhibidores selectivos de la COX-2, deberían ser vigilados en cuanto al desarrollo de eventos cardiorrenales.

Los pacientes que recibieron celecoxib experimentaron menos edema y menos desestabilización del control de su presión arterial que los que recibieron rofecoxib.[72]

Los ratones privados de COX-2 también desarrollaron fibrosis cardíaca y murieron precozmente. Las hembras son infértiles.

Las prostaglandinas están involucradas en diversos estadios de preñez. Se cree que tanto la COX-1 como la COX-2 son importantes para la implantación del huevo y para la angiogénesis necesaria para el establecimiento de la placenta.[73]

Inmediatamente antes del comienzo del part[74] la expresión de la COX-2 se incrementa significativamente en el amnios y en la placenta y se cree que las prostaglandinas derivadas de la COX-2 son necesarias para la iniciación del trabajo de parto.[75]

1. E.W. Horton, Action of PGE₁ on tissues which respond to bradykinin. *Nature* 200,982-987 (1963).
2. J.R. Vane, Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 231,232-235 (1971).
3. Smith J.B, and A.L Willis, Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat. New. Biol.* 231, 235-237 (1971).
4. S.H. Ferreira, Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature* 240,1139-1142 (1972).
5. W.Y.L. Wong, and J.C. Richards, Evidence for two antigenically distinct molecular weight variants of prostaglandin H synthase in the rat ovary. *Mol. Endocrinol* 5,1269-1279 (1991).
6. J.Y. Fu, J.L.Masferrer, K. Seibert, A. Raz, and P. Needleman, The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.* 265, 16737-16740 (1990).
7. J.L. Masferrer, B.S. Zweifel, K. Seibert, and P. Needleman, Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest.* 86, 1375-1379 (1990).
8. E.W. McCleskey, and M.S. Gold, Ion channels of nociception. *Annu. Rev. Physiology.* 61,833-56 (1999).
9. U.S. Muth-Selbach, I. Tegeder, K. Brune, and G.Geisslinger, Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E₂ release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 91, 231-9 (1999).
10. D.M. Dirig, and T.L.Yaksh, In vitro prostanoid release from spinal cord following peripheral inflammation: effects of substance P, NMDA and capsaicin. *Br. J. Pharmacol.* 126,1333-40 (1999).
11. H. Baba, T. Kohno, K.A. Moore, and C.J.Woolf, Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E₂. *J. Neurosci.* 21,1750-6 (2001).
12. T.A. Samad, K.A. Moore, Sapirstein A, et al. Interleukin 1 β -mediated induction of Cox 2 in the central nervous system contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 410, 471 - 475 (2001).
13. A.B. Malmberg, and T.L. Yaksh, Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 263,136-146 (1992).
14. A.B. Malmberg, and T.L. Yaksh, Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E₂ and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. *J. Neurosci.* 15,2768-2776 (1995).
15. T. Yamamoto, and N. Nozaki-Taguchi, Role of spinal cyclooxygenase (COX)-2 on thermal hyperalgesia evoked by carageenan injection in the rat. *Neuro. Report.* 8,2179-2182 (1997).
16. C.J. Hawkey, COX-2 inhibitors. *Lancet* 353, 307-314 (1999).
17. J.K. Gierse, J.J. McDonald, S.D. Hauser, et al, A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J. Biol. Chem.* 271, 15810-15814 (1996).
18. D.D. Stevenson, and R.A. Simon, Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 108,47-51 (2001).
19. R. Patterson, A.E. Bello, and J. Lefkowitz, Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin. Ther.* 21,2065-2079 (1999).
20. M.V. Galan, S.C. Gordon, and A.L. Silverman, Celecoxib-induced cholestatic hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 134, 254 (2001).
21. F.E. Silverstein, G. Faich, J.L. Goldstein, et al, Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *J.A.M.A.* 284,1247-1255 (2000).
22. J.S. Gimbel, A. Brugger, W. Zhao, K.M. Verburg, G.S. Geis, Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after

- ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin. Ther.* 23,228-241 (2001).
23. S.S. Reuben, and N.R. Connelly, Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth. Analg.* 91,1221-1225 (2000).
24. J.P. Famaey, In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm. Res.* 46,437-446 (1997).
25. S. Noble, and J.A. Balfour, Meloxicam. *Drugs* 51,424-430 (1996).
26. G.A. FitzGerald, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.* 345,433-442 (2001).
27. P. Brooks, P. Emery, J.F. Evans, et al, Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 38,779-788 (1999).
28. B.F. McAdam, F. Catella-Lawson, I.A. Mardini, et al, Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96,272-277 (1999).
29. J.J. Talley, D.L. Brown, J.S. Carter, et al, 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *J. Med. Chem.* 43,775-777 (2000).
30. D. Riendeau, M.D. Percival, C. Brideau, et al, Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296,558-566 (2001).
31. R.W. McMurray, and K.J. Hardy, COX-2 inhibitors: Today and tomorrow. *Am. J. Med. Sci.* 323,181-189 (2002)
32. P.M. Lynch, COX-2 inhibition in clinical cancer prevention. *Oncology (Huntingt)* 15(Suppl 5), 21-26 (2001).
33. S. Mohammed, and D.W. Croom, Gastropathy due to celecoxib, a Cox-2 inhibitor. *N. Engl. J. Med.* 340,2005-2006 (1999).
34. P.V. Dicpinigaitis, Effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 14, 93-97 (2001).
35. D.D. Stevenson, and R.A. Simon, Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108,47-51 (2001).
36. R. Patterson, A.E. Bello, and J. Lefkowitz, Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin. Ther.* 21,2065-2079 (1999).
37. M.V. Galan, S.C. Gordon, and A.L. Silverman, Celecoxib-induced cholestatic hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 134, 254 (2001).
38. F.E. Silverstein, G. Faich, J.L. Goldstein, et al, Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *J.A.M.A.* 284,1247-1255 (2000).
39. J.S. Gimbel, A. Brugger, W. Zhao, K.M. Verburg, G.S. Geis, Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin. Ther.* 23,228-241 (2001).
40. S.S. Reuben, and N.R. Connelly, Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth. Analg.* 91,1221-1225 (2000).
41. C.C. Chan, S. Boyce, C. Brideau, et al, Rofecoxib [Vioxx, MK-0966 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290,551-560 (1999).
42. J.I. Schwartz, K.J. Bugianesi, D.L. Ebel, et al, The effect of rofecoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68,626-636 (2000).
43. A. Whelton, J.G. Fort, J.A. Puma, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.* 8, 85-95 (2001).
44. A.J. Matheson, and D.P. Figgitt, Rofecoxib - A review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2001 61, 833-65.

45. L.J. Scott, and H.M. Lamb, Rofecoxib. *Drugs* 58, 499-505 (1999).
46. A. Reicin, J. Brown, M. Jove, et al, Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am. J. Orthop.* 30, 40-8 (2001).
47. S.S. Reuben, H. Maciolek, R.K. Parker, et al, Evaluation of the safety and efficacy of the preoperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *Reg. Anesth. Pain Med.* 26 (Suppl), 48 (2001).
48. S.S. Reuben, and N.R. Connelly, Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth. Analg.* 91, 1221-1225 (2000).
49. J.J. Huang, A. Taguchi, H. Hsu, G.L. Andriole Jr, and A. Kurz, Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Clin. Anesth.* 13, 94-97 (2001).
50. E.W. Ehrlich, A. Dallob, I. De Lepeleire, et al, Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin. Pharmacol. Ther.* 65, 336-347 (1999).
51. S.M. Cheer, and K.L. Goa, Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 61, 1133-1141 (2001).
52. J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, D.L. Brown, et al, N-[[[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-phenyl]sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. *J. Med. Chem.* 43, 1661-1663 (2000).
53. J.J. Talley, D.L. Brown, J.S. Carter, et al, 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2. *J. Med. Chem.* 43, 775-777 (2000).
54. A. Karim, A. Laurent, M.E. Slater, et al, A pharmacokinetic study of intramuscular (IM) parecoxib sodium in normal subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 41, 1-9 (2001).
55. A. Ibrahim, S. Park, F. Feldman, A. Karim, and E.D. Kharasch, Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology* 96, 88-95 (2002).
56. P.J. Desjardins, E.H. Grossman, M.E. Kuss, et al, The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth. Analg.* 93, 721-727 (2001).
57. D. Riendeau, P.C. Brideau, S. Charleson, et al, Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296, 558-566 (2001).
58. J. Vane, Towards a better aspirin. *Nature* 367, 215-216 (1994).
59. J.L. Wallace, Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 4-6 (1999).
60. D.W. Gilroy, P.R. Colville-Nash, D. Willis, et al, Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature Med.* 5, 698-701 (1999).
61. H. Mizuno, C. Sakamoto, K. Matsuda, et al, Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 112, 387-397 (1997).
62. K. Seibert, J. Lefkowitz, C. Tripp, P. Isacson, and P. Needleman, COX-2 inhibitors - Is there cause for concern? *Nature Med.* 5, 621-622 (1999).
63. K. K-Y. Wu, Biochemical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.* 55, 543-547 (1998).
64. B. Gretzer, K. Ehrlich, N. Maricic, et al, Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. *Br. J. Pharmacol.* 123, 927-935 (1998).
65. H. Mizuno, C. Sakamoto, K. Matsuda, et al, Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 112, 387-397 (1997).
66. A. Schmassmann, B.M. Peskar, C. Stettler, et al, Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *Br. J. Pharmacol.* 123, 795-804 (1998).
67. O.M. Laudanno, J.A. Cesolari, J. Esnarriaga, et al, Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dig. Dis. Sci.* 46, 779-84 (2001).
68. R.C. Harris, J.A. McKanna, Y. Akai, et al, Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin. Invest.* 94, 2504-

112
114

2510 (1994)

69. S.G. Morham, R. Langenbach, C.D. Loftin, et al, Prostaglandin synthase-2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 83,473-482 (1995).
70. J.E. Dinchuk, B.D. Car, R.J. Focht, et al, Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 378, 406-409 (1995).
71. D.C. Brater, C. Harris, J.S. Redfern, and B.J. Gertz, Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am. J. Nephrol.* 21,1-15 (2001).
72. A. Whelton, J.G. Fort, J.A. Puma, D. Normandin, A.E. Bello, and K.M. Verburg, Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.* 8,85-95 (2001).
73. I. Chakraborty, S.K. Das, J. Wang, and S.K. Dey, Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J. Mol. Endocrinol.* 16,107-122 (1996).
74. A. Fuentes, E.P. Spaziani, and W.F. O'Brien, The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion and decidua following spontaneous labor. *Prostaglandins* 52,261-267 (1996).
75. W. Gibb, and M. Sun, Localization of prostaglandin H synthase type 2 protein and mRNA in term human fetal membranes and decidua. *J. Endocrinol.* 150,497-503 (1996)
76. E. Giovannucci, K.M. Egan, D.J. Hunter, et al, Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N. Engl. J. Med.* 333, 609-614 (1995).
77. M.J. Thun, NSAID use and decreased risk of gastrointestinal cancers. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 25,333-348 (1996)
78. E. Giovannucci, E.B. Rimm, M.J. Stampfer, et al, Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann. Intern. Med.* 121,241-246 (1994).
79. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 107,1183-1188 (1994).
80. T. Kawamori, and C.V. Rao, Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 58,409-412 (1998).
81. M.K. Jones, H. Wang, B.M. Peskar, et al, Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: Insight into the mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nature Med.* 5,1418-1423 (1999).
82. J.C. Breitner. The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.* 47,401-411 (1996).
83. W.F. Stewart, C. Kawas, M. Corrada, and E.J. Metter, Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 48,626-632 (1997).
84. B.A. in't Veld, A. Ruitenberg, A. Hofman, et al, Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 345,1515-1521 (2001).
85. J.M. Lehmann, J.M. Lenhard, B.B. Oliver, G.M. Ringold, and S.A. Kliewer, Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* 272,3406-3410 (1997).
86. S. Weggan, J.L. Eriksen, P. Das, et al, A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Ab42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 414,212-216 (2001).
87. J. Fricker. NSAIDs may reduce the risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 347,958 (1996).
88. T.D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic, A. Bukasa, J.A. Mitchell, and J.R. Vane, Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 96, 7563-7568 (1999).

AINES COX-2 SELECTIVOS

Prof. Dr. J. G. Bovill MD, PhD, FCARCSI

© Medens.com



US005872145A

United States Patent (19)

Plachetka

[11] Patent Number: 5,872,145

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

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

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

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

[21] Appl. No.: 907,826

[22] Filed: Aug. 14, 1997

Related U.S. Application Data

[60] Provisional application No. 60/024,127 Aug. 16, 1996.

[51] Int. Cl.⁷ A61K 31/405; A61K 31/12; A61K 31/16

[52] U.S. Cl. 514/415; 514/502; 514/570; 514/629

[58] Field of Search 514/115, 509, 514/629, 570

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 4,024,279 5/1977 Zou et al.
 4,816,470 3/1989 Dowle et al.
 5,360,925 11/1994 Chabrier De Lassusniere et al. 560-169
 5,887,001 2/1995 McDonald et al. 514-156
 5,514,168 5/1996 Friedman et al. 407-89
 5,605,917 2/1997 Ogletree
 5,607,960 3/1997 Wythes
 5,618,816 4/1997 Crenshaw et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2102522 8/1985 United Kingdom.

OTHER PUBLICATIONS

- Anderson, "Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine" (1989), *Cephalalgia*, vol. 9, 29-32.
 Baunel, "Migraine: A pharmacological review with newer options and delivery modalities," (1991), *Neurology*, vol. 44(Supp.), S13-S17.
 Boureau, "Comparison of subcutaneous sumatriptan with usual acute treatments for migraine. French Sumatriptan Group," (1995) *Eur. Neurol.*, vol. 35(5), 264-269.
 Bousset, "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, 1563-1568.Cameron, "Evaluation of the efficacy of oral sumatriptan in the management of migraine attacks. Clinical Results" (1995) *La Clinica Terapeutica*, vol. 116(11), 721-728 (Article in the Italian language, Citation to English language abstract only at 727).Dechant, "Sumatriptan A review of its Pharmacodynamic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Acute Treatment of Migraine and Cluster Headache" (1992) *Drugs*, vol. 43(5) 776-798.Klapper, "Toward a Standard Drug Formulary for the Treatment of Headache" (1995) *Headache*, Apr., 1995, 225-227.Oral Sumatriptan Group, "Sumatriptan—An Oral Dose-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.Tidd, "Naproxen A reappraisal of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and pain States" (1990) *Drugs*, vol. 40(1), 91-137.Tukala, "Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid" (1984) *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 17, 61-65.Tukala, "Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks" (1984) *Cephalalgia*, vol. 4, 253-263.

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

[57] ABSTRACT

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

61 Claims, No Drawings

148
115



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 31/485, 31/13, 31/48, 31/645, 31/275, 31/165, 31/135	A2	(11) International Publication Number: WO 98/15275 (43) International Publication Date: 16 April 1998 (16.04.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/17828 (22) International Filing Date: 6 October 1997 (06.10.97) (30) Priority Data: 08/727,923 9 October 1996 (09.10.96) US 08/736,370 24 October 1996 (24.10.96) US (71) Applicant: ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION [US/US]; Collingwood Plaza, 4900 Route 33, Neptune, NJ 07753 (US). (72) Inventor: CARUSO, Frank, S.; 2 Bowling Green, Colts Neck, NJ 07722 (US). (74) Agents: DILWORTH, Peter, C. et al.; Dilworth & Banese, 333 Earle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KO, 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 (OH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KO, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: METHOD AND POTENTIATED COMPOSITION FOR TREATING MIGRAINE (57) Abstract The migraine-treating effectiveness of an antimigraine drug is significantly enhanced by administering an antimigraine drug together with a nontoxic NMDA receptor blocker and/or a nontoxic substance that blocks at least one major intracellular consequence of NMDA receptor activation.		

H5
116

TABLE 22

Blood pressure and heart rate during the protocol				
Group	Baseline (N)	5 Min post (N)	15 Min post (N)	30 Min post (N)
Systemic Blood Pressure				
Saline	87 ± 9 (6)	73 ± 8 (5)	72 ± 11 (5)	73 ± 10 (4)
Test Solution	92 ± 8 (5)	85 ± 6 (5)	85 ± 7 (5)	86 ± 7 (5)
Heart Rate				
Saline	202 ± 16 (6)	204 ± 11 (5)	198 ± 22 (5)	193 ± 23 (4)
Test Solution	187 ± 11 (5)	208 ± 11 (5)	220 ± 8 (5)	217 ± 16 (5)

* There was no significant change in systolic blood pressure or heart rate in this group ($p > 0.05$) by ANOVA; blood pressure and $p < 0.05$ for heart rate, ANOVA.

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

6. Summary of Study

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cation together with preprocedural or postprocedural application of the solution.

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

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

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

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

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

11. The method of claim 1, wherein the pain/inflammation inhibitory agents are selected from the group consisting of: serotonin receptor antagonists; serotonin receptor agonists; histamine receptor antagonists; bradykinin receptor antagonists; kallikrein inhibitors; tachykinin receptor antagonists including neurokinin, receptor subtype antagonists and neurokinin, receptor subtype antagonists; calcitonin-related peptide receptor antagonists; interleukin receptor antagonists; phospholipase inhibitors including PLA₂ isoenzyme inhibitors and PLC isoenzyme inhibitors; cyclooxygenase inhibitors; lipoxygenase inhibitors; prostanoic receptor antagonists including eicosanoid EP₁ receptor subtype antagonists and eicosanoid EP₄ receptor subtype antagonists and thromboxane receptor subtype antagonists; leukotriene receptor antagonists including leukotriene B₄ receptor subtype antagonists and leukotriene D₄ receptor subtype antagonists; opioid receptor agonists including μ -opioid receptor subtype agonists, δ -opioid receptor subtype agonists, and κ -opioid receptor subtype agonists; purinergic agonists and antagonists including P₂ receptor agonists and P₂ receptor antagonists; and ATP-sensitive potassium channel openers.

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

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

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

15. The method of claim 11, wherein the pain/inflammation inhibitory agents, if selected, are delivered locally at a concentration of: 0.1 to 10,000 nanomolar for serotonin receptor antagonists; 0.1 to 2,000 nanomolar for serotonin receptor agonists; 0.01 to 1,000 nanomolar for histamine receptor antagonists; 0.1 to 10,000 nanomolar for bradykinin receptor antagonists; 0.1 to 1,000 nanomolar for kallikrein inhibitors; 0.1 to 10,000 nanomolar for neurokinin, receptor subtype antagonists; 1.0 to 10,000 nanomolar for neurokinin, 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 P/A₂ adenosine inhibitors; 100 to 200,000 nanomolar for cyclooxygenase inhibitors; 100 to 10,000 nanomolar for lipoxygenase inhibitors; 100 to 10,000 nanomolar for eicosanoid LTP-1 receptor subtype antagonists; 100 to 10,000 nanomolar for leukotriene B₂ receptor subtype antagonists; 0.1 to 500 nanomolar for μ -opioid receptor subtype agonists; 0.1 to 500 nanomolar for δ -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, when in the solution applied comprises: a serotonin, receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; a serotonin, receptor subtype antagonist included at a con-

centration of 200 to 2,000 nanomolar; a histamine, 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, receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 500 nanomolar; a neurokinin, 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, receptor subtype antagonist included at a concentration of 10 to 200 nanomolar; a bradykinin, receptor subtype antagonist included at a concentration of 50 to 500 nanomolar; and a μ -opioid receptor subtype agonist included at concentration of 10 to 200 nanomolar.

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

delivering to a joint during an arthroscopic procedure a dilute solution of the serotonin_{1A,1B,1C,1D} 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 periprocureally 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, when in the solution comprises 10-200 nanomolar sumatriptan.

118

United States Patent [19]

[11] Patent Number: 5,860,950

Demopoulos et al.

[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. Demopoulos, Mercer Island, Wash.; Pamela A. Pierce, Tilaron, Calif.; Jeffrey M. Herz, Mill Creek, Wash.

Knorr, A.M., *American Journal of Cardiology*, "Why is nifedipine a specific agent in ischemic left ventricular dysfunction?" (1995), vol. 75(13):36E-40E (Abstract only).
Pierce, P.A. and Petontka, S.J., *Regional Anesthesia*, "Dual Effect of the Serotonin Agonist, Sumatriptan, on Peripheral Neurogenic Inflammation," (1996), vol. 21(3):219-225.
Zachodne, D.W. and Ho, L.T., *Neurology*, "Sumatriptan blocks neurogenic inflammation in the peripheral nerve trunk," (1994), vol. 44:161-163.

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

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.

[*] 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

(List continued on next page.)

Related U.S. Application Data

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

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

[51] Int. Cl.⁶ A61M 31/00

[57] ABSTRACT

[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

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

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

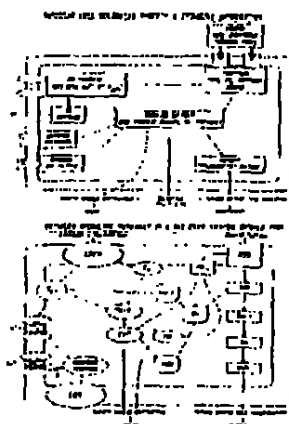
4,504,493 3/1985 Marshall et al.
4,610,912 2/1987 Hausman
4,866,088 9/1989 Mautin et al.

(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.
0 364 266 4/1990 European Pat. Off.
0539896 5/1993 European Pat. Off.
WO 91/04058 4/1991 WIPO.
WO 92/04058 3/1992 WIPO.
WO 92/06688 4/1992 WIPO.

21 Claims, 12 Drawing Sheets

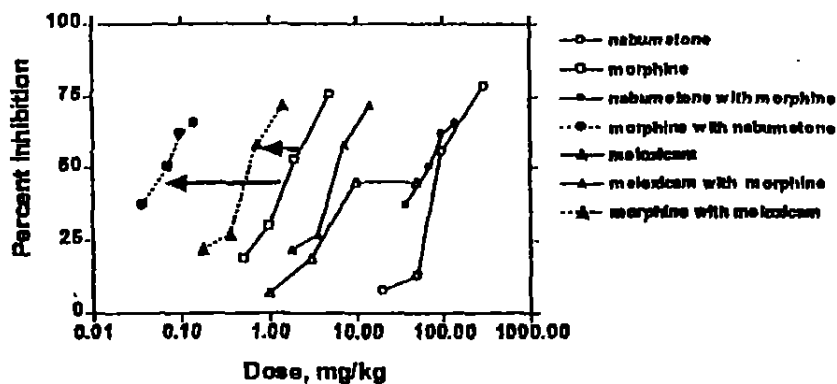


123
120

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

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

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



(57) Abstract

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

224
121

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

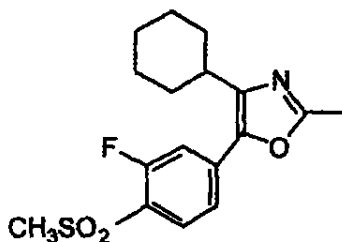
(51) International Patent Classification 7 : A61K 31/405, 31/19, 31/41		A1	(11) International Publication Number: WO 00/25779
			(43) International Publication Date: 11 May 2000 (11.05.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/25388		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 29 October 1999 (29.10.99)			
(30) Priority Data: 60/106,605 2 November 1998 (02.11.98) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).			
(72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): SIMITCHIEVA, Krumena [BG/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). REINES, Scott, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MCKINNEY, Errol [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). SANDQUIST, Eric, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KHANNA, Deepak, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). HARGREAVES, Richard [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).			
(54) Title: METHOD OF TREATING MIGRAINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS			
(57) Abstract A combination of a 5HT _{1B/1D} agonist and a COX-2 selective inhibitor is useful in the treatment and or prevention of migraine.			

~~124~~
122

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating or preventing migraine in a mammalian patient in need of such treatment, which comprises administering to the patient a COX-2 selective inhibiting compound and a 5HT_{1B/1D} agonist, or salts or hydrates thereof, in amounts that are effective for treating or preventing migraines.

10 2. The method according to Claim 1 wherein
the 5HT_{1B/1D} agonist is selected from the group consisting of:
sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eleptriptan, almatriptan
and rizatriptan and the COX-2 selective inhibiting compound is
selected from the group consisting of: meloxicam, MK-663,
15 VIOXX®, RS 57067, celecoxib, valdecoxib and a compound of
structure:



3. The method according to Claim 2 wherein the COX-2 selective inhibitor is VIOXX® and the 5HT_{1B/1D} agonist is rizatriptan.

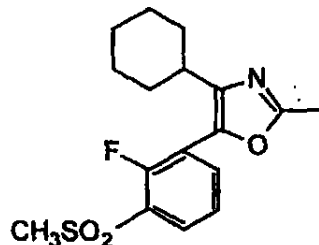
4. The method of Claim 1 wherein the 5HT_{1B/1D} agonist and COX-2 inhibitor are administered combined in a single dosage form.

5. The method of Claim 1 wherein the 5HT_{1B/1D} agonist and COX-2 inhibitor are administered as separate dosage forms substantially concurrently.

126
123

6. A pharmaceutical composition which is comprised of a 5HT_{1B/1D} agonist and a COX-2 selective inhibiting compound, or salts or hydrates thereof, in combination with a
5 pharmaceutically acceptable carrier.

7. The composition of Claim 6 wherein the 5HT_{1B/1D} agonist is selected from sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eleptriptan, almatriptan and rizatriptan, and the
10 COX-2 inhibitor is selected from MK-663, VIOXX®, meloxicam, RS57067, celoxib, valdecoxib and a compound of structure:



8. The composition of Claim 7 wherein the 5HT
1B/1D agonist is rizatriptan or a salt thereof, and the COX-2
15 inhibitor is VIOXX®.

9. A composition in accordance with claim 7 wherein rizatriptan or a salt thereof, is present in an amount ranging from about 1 to about 10 mg, and VIOXX® is present in an
20 amount ranging from about 10 mg to about 100 mg.

10. A composition in accordance with claim 8 wherein the rizatriptan is present in the form of the benzoate salt.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 7 : A61K 31/00	A2	(11) International Publication Number: WO 00/48583 (43) International Publication Date: 24 August 2000 (24.08.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/03897 (22) International Filing Date: 16 February 2000 (16.02.00) (30) Priority Data: 09/253,278 19 February 1999 (19.02.99) US (71) Applicant: POZEN INC. [US/US]; Suite 240, 6330 Quadrangle Drive, Chapel Hill, NC 27514 (US). (72) Inventor: PLACHETKA, John, R.; 321 Silver Creek Trail, Chapel Hill, NC 27514 (US). (74) Agent: SANZO, Michael, A.; Vinson & Hopkins L.L.P., 2300 First City Tower, 1001 Fannin, Houston, TX 77002-6760 (US).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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, ZA, ZW, ARIPO patent (OH, GM, KR, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, 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). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>	
(54) Title: FORMULATION OF 5-HT AGONISTS WITH COX-2 INHIBITORS (57) Abstract This invention comprises a method of treating migraine in a human comprising co-timely administering of a therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated with a therapeutically effective amount of an NSAID, particularly a long-acting NSAID, and particularly of the class of NSAIDs termed cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors) such as celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), meloxicam, piroxicam, JTE-522, L-745,337, and NS398, 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 included herein.		

128
125**What is Claimed is:**

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.
5
2. The method of Claim 1 wherein the NSAID is a COX-2 inhibitor.
3. The method of Claim 2 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan.
10
4. The method of Claim 3 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan administered in an amount of from about 1 to about 300 mg.
5. The method of Claim 4 wherein administering is orally, intranasally, rectally or sublingually.
15
6. The method of Claim 4 wherein administering is parenterally and the amount of sumatriptan is about 1 to about 10 mg.
- 20 7. The method of Claim 6 wherein administering is by subcutaneous injecting.
8. The method of Claim 3 wherein the sumatriptan is administered establishing a peak blood level of from about 1 to about 150 ng/ml.
- 25 9. The method of Claim 8 wherein the peak sumatriptan blood level is from about 10 to about 90 ng/ml.
10. The method of Claim 9 wherein said peak blood level is from about 10 to about 70 ng/ml.
- 30 11. The method of Claim 2 wherein the COX-2 inhibitor is selected from the group comprising celecoxib, rofecoxib, meloxicam, JTE-522, L-745,337, or NS398, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

129
126

12. The method of Claim 11 wherein the COX-2 inhibitor is celecoxib, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. The method of Claim 11 wherein the COX-2 inhibitor is rofecoxib, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. The method of Claim 11 wherein the COX-2 inhibitor is meloxicam, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
15. The method of Claim 11 wherein the COX-2 inhibitor is JTE-522, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
16. The method of Claim 12 wherein the celecoxib or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered to a human in an amount of from about 50 mg to about 500 mg.
17. The method of Claim 16 wherein the celecoxib is administered to a human in an amount of from about 100 mg to about 200 mg.
18. The method of Claim 12 wherein the celecoxib or pharmaceutically acceptable salt thereof is administered in an amount of less than about 150 mg per day.
19. The method of Claim 12 wherein administering the celecoxib or pharmaceutically acceptable salt thereof is establishing a blood plasma level of from about 0.1 to about 1 mcg/ml of blood.
20. The method of Claim 19 wherein the blood plasma level is less than about from about 0.3 mcg/ml of blood.
21. The method of Claim 1 wherein the 5-HT agonist and the COX-2 inhibitor are administered simultaneously.
22. The method of Claim 1 wherein said administration is in a unit dosage form.

130
127

23. The method of Claim 22 wherein the unit dosage form is a "quick dissolve" tablet.
24. The method of Claim 23 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan, the COX-2 inhibitor is celecoxib and the unit dosage form comprises from about 5 to about 100 mg. sumatriptan, and from about 100 to about 400 mg celecoxib.
25. The method of Claim 1 wherein a therapeutically effective amount of COX-2 inhibitor as measured in subject blood levels is reached by at least about 1 hour after 5-HT agonist administration and maintained for at least about 11 hours after 5-HT agonist administration.
26. The method of Claim 1 wherein at least one of said therapeutically effective amounts is a sub-MED amount.
27. The method of Claim 26 wherein a 5-HT agonist is administered in a sub-MED amount.
28. The method of Claim 1 wherein a 5-HT agonist and the COX-2 inhibitor are administered in sub-MED amounts.
29. The method of Claim 1 further comprising co-timely and coordinated administering of a therapeutically effective amount of at least one additional analgesic.
30. The method of Claim 29 wherein the additional analgesic is ibuprofen or naproxen.
31. The method of Claim 30 wherein the additional analgesic is a non-NSAID analgesic.
32. The method of Claim 31 wherein the additional analgesic is acetaminophen.
33. A unit dosage form comprising a co-timely delivered therapeutically effective amount of a 5-HT agonist coordinated and a therapeutically effective amount of a COX-2 inhibitor.
34. The unit dosage form of Claim 33 wherein the COX-2 inhibitor is celecoxib.

128

35. The unit dosage form of Claim 33 wherein the COX-2 inhibitor is a long-acting COX-2 inhibitor.
36. The unit dosage form of Claim 33 wherein the 5-HT agonist is sumatriptan.
- 5 37. The unit dosage form of Claim 36 comprising sumatriptan in an amount of from about 1 to about 300 mg.
38. The unit dosage form of Claim 37 wherein the amount is about 1 to about 10 mg.
- 10 39. The unit dosage form of Claim 38 wherein the COX-2 inhibitor is selected from the group comprising celecoxib, rofecoxib, meloxicam, JTE-522, L-745,337, or NS398, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 40. The unit dosage form of Claim 37 comprising celecoxib, or pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of from about 100 mg to about 500 mg.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 051 993 A2

132
129

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
15.11.2000 Bulletin 2000/46

(51) Int. Cl.⁷: **A61P 25/06, A61K 45/06**

(21) Application number: 00303887.4

(22) Date of filing: 09.05.2000

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(72) Inventor: Sands, George Harry
Groton, Connecticut 06340 (US)

(74) Representative:
Simpson, Allison Elizabeth Fraser et al
Urquhart-Dykes & Lord,
30 Welbeck Street
London W1M 7PG (GB)

(30) Priority: 14.05.1999 US 134311 P

(71) Applicant: Pfizer Products Inc.
Groton, CT 06340-5146 (US)

(54) **5HT₁ receptor agonists and either a cox-2 inhibitor or NSAID for the treatment of migraine**

(57) The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a 5HT₁ receptor agonist in combination with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID). It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a 5HT₁ receptor agonist with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID).

EP 1 051 993 A2

137
130Inhibition of COX-2 activity after induction of COX-2 by hIL-1 β

[0043] The human cell based COX-2 assay is carried out as previously described (Moore *et al.*, *Inflam. Res.*, 45, 54, 1996). Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 μ l of RPMI1640 containing 2% FCS and incubated with hIL-1 β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the activated HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 μ M) in Hanks buffer containing 0.2% BSA, 20 mM Hepes and test compound (0.1 nM - 100 μ M) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1 α , stable metabolite of PGI $_2$, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

Inhibition of COX-2 during the induction phase

[0044] Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 μ l of RPMI1640 containing 2% FCS and test compound (0.1 nM - 100 μ M) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%), and incubated with hIL-1 β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 μ M) in Hanks buffer containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1 α , a stable metabolite of PGI $_2$, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturers procedure.

In vivo assaysCarrageenan induced foot edema in rats

[0045] Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan) are fasted overnight. A line is drawn using a marker above the ankle on the right hind paw and the paw volume (V0) was measured by water displacement using a plethysmometer (Muromachi). Animals are given orally either vehicle (0.1 % methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (2.5 ml per 100 grams body weight). One hour later, the animals are then injected intradermally with λ -carrageenan (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline, Zushikagaku) into right hind paw (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975) and three hours later, the paw volume (V3) is measured and the increase in volume (V3-V0) calculated. Since maximum inhibition attainable with classical NSAIDs is 60-70%, ED50 values are calculated.

Gastric ulceration in rats

[0046] The gastric ulcerogenicity of test compound is assessed by a modification of the conventional method (Ezer *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655, 1976; Cashin *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330 - 336, 1977). Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan), fasted overnight, are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (1 ml per 100 grams body weight). Six hours after, the animals are sacrificed by cervical dislocation. The stomachs are removed and inflated with 1% formalin solution (10 ml). Stomachs are opened by cutting along the greater curvature. From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or haemorrhaging erosion (including ecchymosis), the incidence of ulceration is calculated. Animals do not have access to either food or water during the experiment.

Data Analysis

[0047] Statistical program packages, SYSTAT (SYSTAT, INC.) and StatView (Abacus Concepts, Inc.) for Macintosh is used. Differences between test compound treated group and control group are tested for using ANOVA. The IC50 (ED50) values are calculated from the equation for the log-linear regression line of concentration (dose) versus percent inhibition.

[0048] COX-2 selectivity can be determined by ratio in terms of IC50, value of COX-1 inhibition to COX-2 inhibition. In general, it can be said that a compound showing a COX-1/COX-2 inhibition ratio of more than 2 has good COX-2 selectivity.

Claims

1. *A pharmaceutical composition for the treatment of migraine comprising a 5HT $_1$ receptor agonist, with either a

cyclooxygenase-2 inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), and a pharmaceutically acceptable carrier.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the 5HT₁ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan and naratriptan.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the nonsteroidal antiinflammatory drug is selected from diclofenal sodium, nabumetone, naproxen sodium, ketorolac and ibuprofen.
4. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal an antimigraine effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 1.
5. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal a 5HT₁ receptor agonist with either a cyclooxygenase-2 inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug, in amounts that render the combination of such two active agents effective in the treatment of migraine.
6. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan and naratriptan.
7. A method according to claim 5, wherein the nonsteroidal antiinflammatory drug is selected from diclofenal sodium, nabumetone, naproxen sodium, ketorolac and ibuprofen.
8. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered separately according to a dose regimen that renders the combination of the separately administered active agents effective in the treatment of migraine.
9. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered together according to a dose regimen that renders the combination of the administered active agents effective in the treatment of migraine.
10. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist and the nonsteroidal antiinflammatory drug are administered separately according to a dose regimen that renders the combination of the separately administered active agents effective in the treatment of migraine.
11. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist and the nonsteroidal antiinflammatory drug are administered together according to a dose regimen that renders the combination of the administered active agents effective in the treatment of migraine.
12. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist is administered in an amount from about .05 mg to about 100 mg per day and the cyclooxygenase-2 inhibitor is administered in an amount from about 10 mg to about 300 mg per day.
13. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist is administered in an amount from about 0.5 mg to about 100 mg per day and the nonsteroidal antiinflammatory drug is administered in an amount from about 15 mg to about 2,000 mg per day.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

132

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 88863864 88888883 Folios: 69
Fecha (AMD): 2002-11-26 15:56:59
Tramite : 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 488 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 78,955
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEBENDE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
C.I.C. LTDA.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3159065	26/11/2002	1,817,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: 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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

136
133

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063004 00000003 Folios: 69
Fecha (AMD): 2002-11-26 15:56:59
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 78,954
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

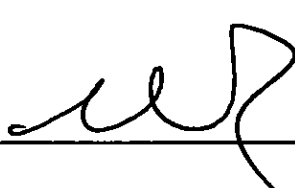
***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
C.I.C. LTDA.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3159065	26/11/2002	1,817,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEHAS 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



134/27

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063064 00000003 Folios: 69
Fecha (AMD): 2002-11-26 15:56:59
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
NIT : 800176089-2 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 78,963
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

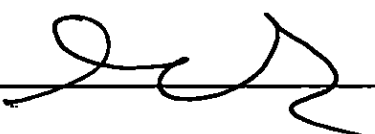
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
C.I.C. LTDA.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3159065	26/11/2002	1,817,000.00

***** 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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

135

NIT : 800176089

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 00053004 00000003	Folios: 69
Fecha (AMD): 2002-11-26 15:56:59	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 78,962
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

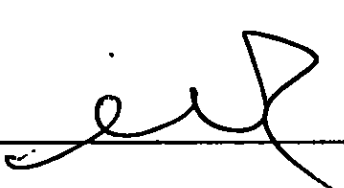
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
C.I.C. LTDA.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3159065	26/11/2002	1,817,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	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