



No. 09-136460 - 00004-0000

Fecha: 2011-05-19 14:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSRVTER Folios: 19

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

1 OPOSICIÓN A SOLICITUD DE:		
☒ 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 ☐ Denominación de Origen		
2 SOLICITUD PUBLICADA	Número del expediente: 09-136460 Solicitante: INTERMUNE INC. Y ARRAY BIOPHARMA INC. Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE Título de la nueva creación o denominación del signo: NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C Gaceta: No. 625 DE 21/FEB/2011 N.P. 1243	
3 OPOSICIÓN PRESENTADA POR:		
OPOSITOR	Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. Dirección: CRA. 1 # 46-84 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE Lugar de Constitución: CALI- VALLE Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790 E- mail:	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número: 890.301.463-8
	Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA Teléfono: 7422525 Fax: 7424092 E- mail:	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número: 79.579.680 T.P. 71.168
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN	Causal: Signo fundamento de la oposición: Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición): Justificación: VER ANEXO	
5 PRÓROGA	☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. Fecha:	
6 INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD	☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. Fecha:	
7 CONCEPTO DE OPOSICIÓN	☒ SI ☐ NO Comprobante de pago No. 11-0047467 Fecha 18-may-11	

TOTAL 19
2

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

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

Rad. No. 10-085483 14/JUL/2010

9 Nombre y firma

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO

Firma

C.C.

79.579.680

T.P. 71.168

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0047467

Bogotá D.C., Mayo 18 de 2011 - 12:57:16

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NI 890.301.463

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	87995320	17/05/2011	4.256.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
			=====	\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136460- -00004-0000

Fecha: 2011-05-19 14:53:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 19

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 18 de 2011 - 12:57:21

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.D.

REF: Expediente: 09-136460

TÍTULO SOLICITADO: NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C.

PUBLICACIÓN: GACETA 625 del 21 de febrero de 2011, N° de publicación 1243.

SOLICITANTE: INTERMUNE INC. Y ARRAY BIOPHARMA INC.

APODERADO: ALICIA LLOREDA RICAURTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

TITO NOÉ PARRA MURILLO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 71168 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.**, sociedad constituida y vigente de conformidad con las leyes colombianas, con domicilio en Cali, Valle, en los términos y para los efectos del poder y del certificado de existencia y representación legal adjuntos, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito presentar oposición contra la solicitud de patente de invención indicada en el epígrafe.

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 09-136460, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la

solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Vale recordar que por Novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo ésta última la que comprende todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica. Por último, se entiende que una aplicación es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva.

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones farmacéuticas referidas a la fórmula (I), que proporcionan métodos para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C y de la fibrosis del hígado, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Ritonavir, Abacavir, Cidofovir,

Ribavirina, Adefovir, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Ritonavir se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 9414436 y US 5541206** (Años 1994 y 1996) respectivamente. Por su parte, Abacavir obtuvo beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 349242 y US 5034394** (Años 1990 y 1991) respectivamente. Así mismo, valga mencionar que la molécula Cidofovir ostenta beneficio patentario concedido por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 253412 y US 5142051** (Años 1988 y 1992) respectivamente. Igualmente, es imprescindible manifestar que el principio activo Ribavirina obtuvo beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 2220246 y US 3798209** (Años 1972 y 1974) respectivamente. Por último, valga señalar que la molécula Adefovir obtuvo beneficio patentario concedido por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 206459 y US 4808716** (Años 1986 y 1989) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones farmacéuticas útiles en infecciones virales tales como hepatitis C y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Cabe destacar en última instancia que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas.

De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos No. 16 y 17, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y además la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Dicho así, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Dicho así, la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho los artículos 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1422. (RITONAVIR)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1. (ABACAVIR)
3. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 377. (CIDOFOVIR)
4. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1413. (RIBAVIRINA)
5. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 27. (ADEFOVIR)

VI. ANEXOS

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

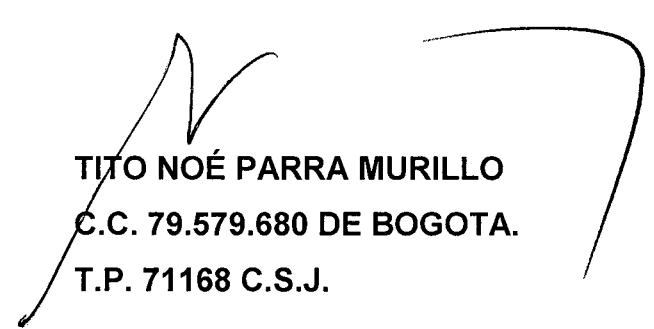
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

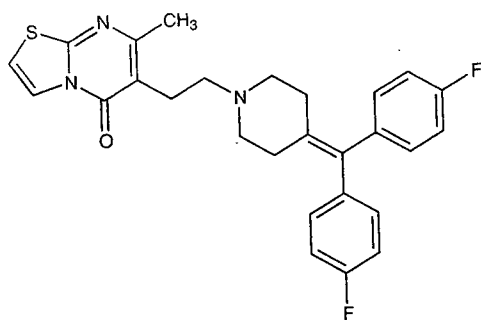
Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,



TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTA.
T.P. 71168 C.S.J.

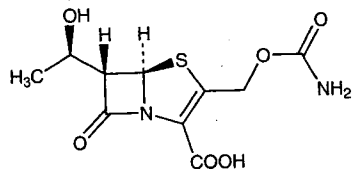


Crystals from acetonitrile, mp 145.5°. LD₅₀ in male, female mice, rats, dogs (mg/kg): 28.2, 28.2, 20.0, 22.2, 24.1, 33.2 i.v.; 626, 993, 956, 515, ~1280, 640-1280 orally (Awouters).

L-Tartrate. [93076-39-2] C₂₇H₂₅F₂N₃OS.C₄H₆O₆. Solid from 2-propanol, mp 198.7°.

THERAP CAT: Anxiolytic; antidepressant.

8236. Ritipenem. [84845-57-8] (5R,6S)-3-[[[(Aminocarbonyl)oxy)methyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid; (5R,6S,8R)-6α-hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl-2-penam-3-carboxylic acid; (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-3-(hydroxymethyl)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, 3-carbamate. C₁₀H₁₂N₂O₆S; mol wt 288.28. C 41.66%, H 4.20%, N 9.72%, O 33.30%, S 11.12%. Prepn: M. Alpegiani *et al.*, **DE 3245270**; M. Foglio *et al.*, **US 4482565** (1983, 1984 both to Carlo Erba). Synthesis: G. Franceschi *et al.*, *J. Antibiot.* **36**, 938 (1983). Total synthesis: W. Cabri *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **34**, 3491 (1993). Toxicity study: M. Brughera *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* **23**, Suppl. C, 129 (1989). Series of articles on synthesis, *in vitro* activity, metabolism: *ibid.*, 1-204 (1989). Clinical pharmacokinetics of acid and ester forms: S. R. Norrby *et al.*, *ibid.* **25**, 371 (1990); A. M. Lovering *et al.*, *ibid.* **29**, 179 (1992). HPLC determin in serum and urine: R. Mendez *et al.*, *J. Chromatogr.* **579**, 115 (1992).

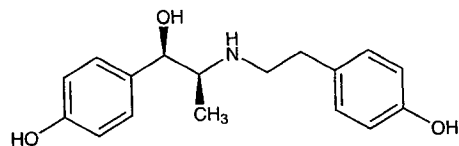


Sodium salt. [84845-58-9] FCE-22101. C₁₀H₁₁N₂NaO₆S; mol wt 310.26. [α]_D²⁰ +140°. uv max (H₂O): 258, 306 nm (ε 4150, 6030). LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 3872, 4393, 2000, 2201 i.v. (Brughera).

Acetoxymethyl ester. [87238-52-6] Ritipenem acoxil; FCE-22891. C₁₃H₁₆N₂O₈S; mol wt 360.34. LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 4363, 6167, >5000, >5000 orally (Brughera).

THERAP CAT: Antibacterial.

8237. Ritodrine. [26652-09-5] (αS)-rel-4-Hydroxy-α-[(1R)-1-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]ethyl]benzenemethanol; erythro-*p*-hydroxy-α-1-[(*p*-hydroxyphenethyl)amino]ethyl]benzyl alcohol; *N*-[2-(*p*-hydroxyphenyl)ethyl]-*N*-[2-(*p*-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-1-methylethyl]amine; 1-(4-hydroxyphenyl)-2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]propanol; *N*-(*p*-hydroxyphenylethyl)-4-hydroxynorephedrine. C₁₇H₂₁NO₃; mol wt 287.35. C 71.06%, H 7.37%, N 4.87%, O 16.70%. β₂-Adrenergic agonist. Prepn: **BE 660244** (1965 to N.V. Philips); Claassen *et al.*, **US 3410944** (1968 to No. Am. Philips). Clinical investigations: Coutinho *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **104**, 1053 (1969); Landesman *et al.*, *ibid.* **110**, 111 (1971); Wesselius-De Casparis *et al.*, *Br. Med. J.* **3**, 144 (1971). Clinical efficacy in treatment of preterm labor: J. F. Larsen *et al.*, *Obstet. Gynecol.* **67**, 607 (1986).

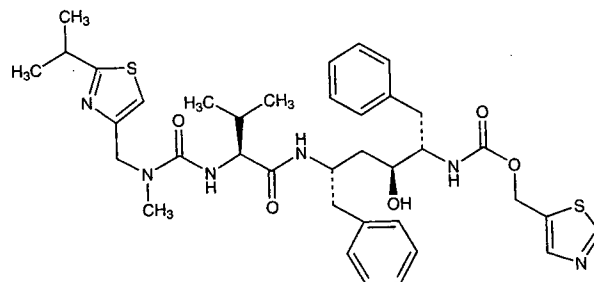


Base. Resinous mass, mp 88-90°.

Hydrochloride. [23239-51-2] DU-21220; Miolene; Prempar; Pre-Par; Utemerin; Utopar; Yutopar. C₁₇H₂₁NO₃.HCl; mol wt 323.81. mp 193-195° (dec) from ethanol-ether. uv max: 267.5 nm (ε 3310).

THERAP CAT: Tocolytic.

8238. Ritonavir. [155213-67-5] (5S,8S,10S,11S)-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-thiazolylmethyl ester; (2S,3S,5S)-5-[*N*-[*N*-[*N*-methyl-*N*-(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]amino]carbonyl]valinyl]amino]-2-[*N*-[(5-thiazolyl)methoxycarbonyl]amino]-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane; A-84538; Abbott 84538; ABT-538; Norvir. C₃₇H₄₈N₆O₅S₂; mol wt 720.94. C 61.64%, H 6.71%, N 11.66%, O 11.10%, S 8.90%. Peptidomimetic HIV-1 protease inhibitor. Prepn: D. J. Kempf *et al.*, **WO 9414436**; *idem*, **US 5541206** (1994, 1996 both to Abbott). Antiretroviral spectrum, pharmacokinetics: *idem et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 2484 (1995). Structural model for drug resistance: M. Markowitz *et al.*, *J. Virol.* **69**, 701 (1995). HPLC determin in biological fluids: R. M. W. Hoetelmans *et al.*, *J. Chromatogr. B* **705**, 119 (1998). Review of clinical experience: A. P. Lea, D. Faulds, *Drugs* **52**, 541-546 (1996). Clinical trial with nucleoside analogs in HIV-infected children: S. A. Nachman *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **283**, 492 (2000). Clinical trial with lopinavir, *q.v.*, in HIV infection: S. Walmsley *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **346**, 2039 (2002).



THERAP CAT: Antiviral.

8239. Rituximab. [174722-31-7] Anti-(human CD20 antigen) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 γ₁-chain) disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 κ-chain, dimer; IDEC-C2B8; Mabthera; Rituxan. Genetically engineered chimeric murine-human monoclonal antibody directed against the CD20 antigen found on normal and malignant B lymphocyte surfaces. Contains murine light and heavy-chain variable regions and γ₁ heavy-chain and κ light chain human constant regions. Composed of 2 heavy chains of 451 amino acids and 2 light chains of 213 amino acids; approx mol wt 145 kD. Prepn: D. R. Anderson *et al.*, **WO 9411026**; *idem*, **US 5763137** (1994, 1998 both to IDEC); M. E. Reff *et al.*, *Blood* **83**, 435 (1994). HPLC determin of product purity: K. G. Moorhouse *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **16**, 593 (1997). Clinical pharmacokinetics: N. L. Bernstein *et al.*, *Ann. Oncol.* **9**, 995 (1998). Clinical trial in lymphoma: P. McLaughlin *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **16**, 2825 (1998); in combination with CHOP chemotherapy: M. S. Czuczman *et al.*, *ibid.* **17**, 268 (1999). Review of clinical studies: C. A. White, *Cancer Biother. Radiopharm.* **14**, 241-250 (1999); and pharmacology: S. V. Onrust *et al.*, *Drugs* **58**, 79-88 (1999). Clinical evaluation in hematologic autoimmune diseases: F. Zaja *et al.*, *Haematologica* **87**, 189 (2002).

THERAP CAT: Antineoplastic.

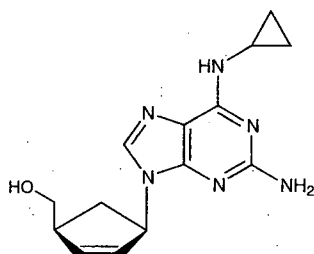
8240. Rivastigmine. [123441-03-2] Ethylmethylcarbamate 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester; (S)-*N*-ethyl-3-[(1-dimethylamino)ethyl]-*N*-methylphenylcarbamate. C₁₄H₂₂N₂O₂; mol wt 250.34. C 67.17%, H 8.86%, N 11.19%, O 12.78%. Brain selective acetylcholinesterase inhibitor. Prepn: A. Enz, **DE 3805744**; *idem*, **US 5602176** (1988, 1997 both to Sandoz); and activity: R. Amstutz *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **73**, 739 (1990). Pharmacology: A. Enz *et al.*, *Prog. Brain Res.* **98**, 431 (1993). Clinical trial in Alzheimer's disease: M. Rösler *et al.*, *Br. Med. J.* **318**, 633 (1999).

THE MERCK INDEX

OF CHEMICALS, DRUGS, AND BIOLOGICALS

A

1. Abacavir. [136470-78-5] (1*S*,4*R*)-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol; (–)-*cis*-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol; 1592U89. C₁₄H₁₈N₆O; mol wt 286.33. C 58.73%, H 6.34%, N 29.35%, O 5.59%. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI). Prepn: S. M. Daluge, EP 349242 (1990 to Wellcome Found.); *idem*, US 5034394 (1991 to Burroughs Wellcome). Asymmetric synthesis: M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Org. Chem.* **61**, 4192 (1996). Pharmacology and biological profile: S. M. Daluge *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1082 (1997). Review of antiviral activity and clinical evaluations: R. H. Foster, D. Faulds, *Drugs* **55**, 729-736 (1998). Clinical trial of triple nucleoside regimen in HIV patients: S. Staszewski *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **285**, 1155 (2001).



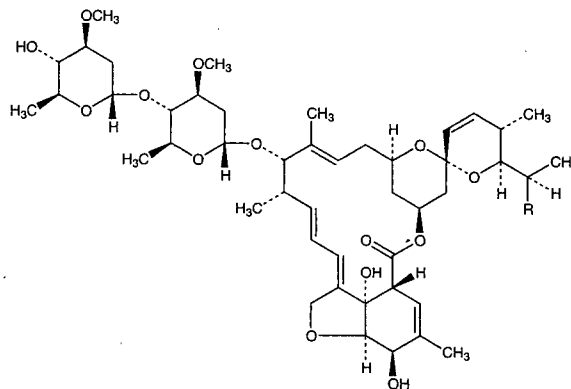
White solid foam from acetonitrile, mp 165°. uv max (pH 1): 296, 255 nm (ϵ 14000, 10700); uv max (pH 7): 284, 259 nm (ϵ 15900, 9200); uv max (pH 13): 284, 259 nm (ϵ 15800, 9100). $[\alpha]_D^{20}$ –59.7°; $[\alpha]_{436}^{20}$ –127.8°; $[\alpha]_{365}^{20}$ –218.1° (c = 0.15 in methanol). Log P (1-octanol/0.1*M* sodium phosphate): 1.22 $\pm$ 0.03 (pH 7.4). p*K*_a 5.01. Soly in water (25°): >80 mM (pH 7).

Sulfate. [188062-50-2] Ziagen. (C₁₄H₁₈N₆O)₂·H₂SO₄; mol wt 670.74.

THERAP CAT: Antiviral.

2. Abamectin. [71751-41-2] Avermectin B₁; 5-*O*-demethylavermectin A_{1a} and 5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-25-(1-methylethyl)avermectin A_{1a} (4:1); avermectin B_{1a/b}; MK-936; Agri-Mek; Avid; Zephyr. Mixture of avermectins, *q.v.*, containing at least 80% of avermectin B_{1a} (C₄₈H₇₂O₁₄) and not more than 20% of avermectin B_{1b} (C₄₇H₇₀O₁₄). Isoln from *Streptomyces avermitilis*: G. Albers-Schönberg *et al.*, DE 2717040; *idem*, US 4310519 (1977, 1982 both to Merck & Co.). Separation of components: T. W. Miller *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **15**, 368 (1979); by semi-preparative HPLC: C. C. Ku *et al.*, *J. Liq. Chromatogr.* **7**, 2905 (1984). Structure determ: G. Albers-Schönberg *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 4216 (1981). Absolute configuration: J. P. Springer *et al.*, *ibid.* 4221. Partial synthesis of B_{1a}: K. C. Nicolaou *et al.*, *ibid.* **106**, 4189 (1984). Total synthesis: S. Hanessian *et al.*, *ibid.* **108**, 2776 (1986). Anthelmintic activity: L. S. Blair, W. C. Campbell, *J. Parasitol.* **64**, 1032 (1978); J. R. Egerton *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **15**, 372 (1979); K. S. Todd *et al.*, *Am. J. Vet. Res.* **45**, 976 (1984). Pesticidal activity: I. Putter *et al.*, *Experientia* **37**, 963 (1981); R. A. Dybas, A. St. J. Green, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Pests Dis.* **1984**, 947. Control of red imported

fire ants: J. A. Greenblatt *et al.*, *J. Agric. Entomol.* **3**, 233 (1986). Interaction with GABA receptors: S. S. Pong *et al.*, *J. Neurochem.* **34**, 351 (1980); T. N. Mellin *et al.*, *Neuropharmacology* **22**, 89 (1983). Receptor binding studies: S. S. Pong, C. C. Wang, *ibid.* **19**, 311 (1980); G. Drexler, W. Sieghart, *Eur. J. Pharmacol.* **99**, 269 (1984). Fate in soil and plants: D. L. Bull *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* **32**, 94 (1984); H. A. Moye *et al.*, *ibid.* **35**, 859 (1987); M. S. Maynard *et al.*, *ibid.* **37**, 178, 184 (1989). Review: J. R. Babu, *ACS Symp. Ser.* **380**, 91-108 (1988). Reviews of modes of action: C. C. Wang, S. S. Pong, *Prog. Clin. Biol. Res.* **97**, 373-395 (1982); D. J. Wright, *Biochem. Soc. Trans.* **15**, 65-67 (1987); of insecticidal activities and use: L. Strong, T. A. Brown, *Bull. Entomol. Res.* **77**, 357-389 (1987). Book: *Ivermectin and Abamectin*, W. C. Campbell, Ed. (Springer-Verlag, New York, 1989) 363 pp.



component B_{1a}, R = C₂H₅

component B_{1b}, R = CH₃

Odorless, off-white to yellow crystals from methanol, mp 150-155° (dec). $[\alpha]_D^{20}$ +55.7 $\pm$ 2° (c = 0.87 in CHCl₃). uv max (methanol): 237, 245, 253 nm ($\log \epsilon$ 4.48, 4.53, 4.34). Vapor pressure: 1.5 $\times$ 10^{–9} torr. Soly at 21° (μ g/l): water 10; (mg/ml): acetone 100; *n*-butanol 10; chloroform 25; cyclohexane 6; ethanol 20; isopropanol 70; kerosene 0.5; methanol 19.5; toluene 350. Hydrolysis does not occur in aq soln at pH 3, 5, 7. LD₅₀ (technical grade) orally in sesame oil in mouse, rat: 13.5, 10.0 mg/kg; dermally in rabbit: >2000 mg/kg. LD₅₀ in mallard duck, bobwhite quail: 84.6, >2000 mg/kg. LC₅₀ (96 hr) in rainbow trout, bluegill: 3.6, 9.6 μ g/l; LC₅₀ (48 hr) in *Daphnia magna*: 0.34 μ g/l (Merck Technical Data Sheet).

USE: Acaricide; insecticide.

THERAP CAT (VET): Anthelmintic.

3. Abarelix. [183552-38-7] *N*-Acetyl-3-(2-naphthalenyl)-*D*-alanyl-4-chloro-*D*-phenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-*D*-alanyl-L-seryl-*N*-methyl-L-tyrosyl-*D*-asparaginyl-L-leucyl-*N*⁶-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-*D*-alaninamide; Ac-*D*-Nal¹-4-Cl-*D*-Phe²-*D*-Pal³-*N*-Me-Tyr⁴-*D*-Asn⁵-Lys(iPr)⁶-*D*-Ala¹⁰-LH-RH; PPI-149; Plenaxis. C₇₂H₉₅ClN₁₄O₁₄; mol wt 1416.06. C 61.07%, H 6.76%, Cl 2.50%, N 13.85%, O 15.82%. Decapeptide LH-RH antagonist. Prepn: R. W. Roeske, WO 9640757 (1996 to Indiana Univ. Found.); *idem*, US 5843901 (1998 to Adv. Res. Technol. Inst.). Pharmacology and suppression of plasma gonadotropins: C. J. Molineaux *et al.*, *Mol. Urol.* **2**, 265 (1998). Clinical comparison with leuprolide in prostate cancer: J. Trachtenberg *et al.*, *J. Urol.* **167**, 1670 (2002). Clinical pharmacology: S. L. Wong *et al.*, *Clin.*

Pharmacol. Ther. 73, 304 (2003); of depot formulation: *idem*, *J. Clin. Pharmacol.* 44, 495 (2004). Review of clinical development: P. Mongiat-Artus, P. Teillac, *Expert Opin. Pharmacother.* 5, 2171-2179 (2004).

White solid. Sol in water.

THERAP CAT: Antineoplastic (hormonal).

4. Abatacept. [332348-12-6] 1-25-Oncostatin M (human precursor) fusion protein with CTLA-4 (antigen)(human) fusion protein with immunoglobulin G1 (human heavy chain fragment); CTLA-4Ig; BMS-188667; Orencia. Selective costimulation modulator that inhibits T cell activation via the CD28/B7 receptor pathway. Recombinant chimeric fusion protein composed of the extracellular domain of human cytotoxic lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) fused to the heavy constant region of human IgG. Prepn: P. S. Linsley *et al.*, *J. Exp. Med.* 174, 561 (1991); *idem*, **WO 9300431**; *idem*, **US 5434131** (1993, 1995 both to Bristol-Myers Squibb). CE and HPLC analysis: K. F. Greve *et al.*, *J. Chromatogr. A* 723, 273 (1996). Pharmacokinetics: N. R. Srinivas *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 85, 1 (1996). Clinical evaluation in psoriasis: J. R. Abrams *et al.*, *J. Clin. Invest.* 103, 1243 (1999); in rheumatoid arthritis (RA): J. M. Kremer *et al.*, *Arthritis Rheum.* 52, 2263 (2005); M. C. Genovese *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 353, 1114 (2005). Review of pharmacology: N. Najafian, M. H. Sayegh, *Expert Opin. Invest. Drugs* 9, 2147-2157 (2000); of mechanism of action and clinical development in RA: G. G. Teng *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.* 5, 1245-1254 (2005).

THERAP CAT: Immunosuppressant; antipsoriatic.

5. Abciximab. [143653-53-6] Anti-(human integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$) immunoglobulin G1 Fab fragment (human-mouse monoclonal c7E3 clone p7E3V_hhC_{γ1} chain) disulfide with human-mouse monoclonal c7E3 clone p7E3V_κhC_κ chain; c7E3 Fab; ReoPro. Platelet aggregation inhibitor. Fab fragment of chimeric human-murine monoclonal antibody c7E3 directed against the human platelet glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) receptor. Chimeric fragment consists of the variable regions of murine 7E3 reconstructed with human constant regions of the Fab fragment. Mol wt ~47,600. Prepn: B. S. Coller, D. M. Knight, **WO 9512412** (1995 to Centocor and Res. Found. State Univ. New York); D. M. Knight *et al.*, *Mol. Immunol.* 32, 1271 (1995). Pharmacology: C. Kohmura *et al.*, *Arterioscler. Thromb.* 13, 1837 (1993). Clinical pharmacodynamics: J. E. Tcheng *et al.*, *Circulation* 90, 1757 (1994). Clinical studies as adjunct in prevention of ischemic complications associated with coronary revascularization: EPIC Investigators, *N. Engl. J. Med.* 330, 956 (1994); EPILOG Investigators, *ibid.* 336, 1689 (1997). Review of development, binding studies and preclinical testing: R. E. Jordan *et al.* in *Adhesion Receptors as Therapeutic Targets*, M. A. Horton, Ed. (CRC Press, Boca Raton, 1996) p 281-305; of pharmacology and clinical efficacy: R. H. Foster, L. R. Wiseman, *Drugs* 56, 629-665 (1998).

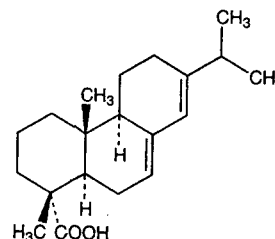
THERAP CAT: Antithrombotic.

6. Abetimus Sodium. [169147-32-4] d(C-A-C-A-C-A-C-A-C-A-C-A-C-A-C-A)-DNA 5'-ester with 1,2-ethanediylbis(oxy-2,1-ethanediyl) bis[2-(21,21-dihydroxy-21-oxido-4,11-dioxo-20-oxa-13-thia-3,10-diaza-21-phosphaheneicos-1-yl)-23,23-dihydroxy-23-oxido-6,13-dioxo-22-oxa-15-thia-2,5,12-triaza-23-phosphatricosanoate] (4:1) complex with d(T-G-T-G-T-G-T-G-T-G-T-G-T-G-T-G)-DNA (1:1) hexapentacontahectasodium salt; LJP-394; Riquent. B-cell toleragen which prevents the expression of anti-ds-DNA. Consists of four identical ds-DNA oligonucleotides (20 basepairs) attached through a linker to a non-immunogenic modified triethylene glycol base. Relative mass of 54 kDa. Prepn: S. M. Coutts *et al.*, **EP 642798**; *idem*, **US 5552391** (1995, 1996 both to La Jolla Pharm.); D. S. Jones *et al.*, *J. Med. Chem.* 38, 2138 (1995). Clinical evaluation in systemic lupus erythematosus (SLE): R. A. Furie *et al.*, *J. Rheumatol.* 28, 257 (2001), in prevention of SLE renal flare: D. Alarcon-Segovia *et al.*, *Arthritis Rheum.* 48, 442 (2003). Review of clinical pharmacology: D. J. Wallace, *Expert Opin. Invest. Drugs* 10, 111-117 (2001); of clinical experience: M. H. Cardiel, *ibid.* 14, 77-88 (2005).

Colorless aqueous solution with an osmolality of 255-310 mmol/kg at pH 6.8-7.8.

THERAP CAT: Immunosuppressant in treatment of SLE and associated nephritis.

7. Abietic Acid. [514-10-3] [1R-(1 α ,4 α ,8 β ,4b α ,10 α)]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-Decahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-1-phenanthrenecarboxylic acid; 13-isopropylpodocarpa-7,13-dien-15-oic acid; sylvic acid. C₂₀H₃₀O₂; mol wt 302.45. C 79.42%, H 10.00%, O 10.58%. A widely available organic acid, prepared by isomerization of rosin: Harris, Sanderson, *Org. Synth. coll. vol. IV*, 1 (1963); Fieser, Fieser, *The Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene* (New York, 3rd ed., 1949). Synthesis from dehydroabietic acid: A. W. Burgstahler, L. W. Worden, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2587 (1961); E. Wenkert *et al.*, *ibid.* 86, 2038 (1964). Chromatographic study: A. G. Douglas, T. G. Powell, *J. Chromatogr.* 43, 241 (1969). Metabolism in rabbits: Y. Asakawa *et al.*, *Xenobiotica* 16, 753 (1986).

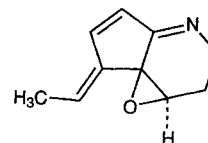


Monoclinic plates from alcohol + water, mp 172-175°. [α]_D²⁴ -106° (c = 1 in abs alc). uv max: 235, 241.5, 250 nm (ϵ 19500, 22000, 14300). Insol in water. Sol in alc, benzene, chloroform, ether, acetone, carbon disulfide, dil NaOH soln. Commercial abietic acid made by heating rosin alone or with acids may be glassy or partly crystalline, usually of yellow color and melting as low as 85°.

Methyl ester see Methyl Abietate.

USE: Manufacture of esters (ester gums), e.g., methyl, vinyl and glyceryl esters for use in lacquers and varnishes. Manufacture of "metal resins", soaps, plastics and paper sizes. Assists growth of lactic and butyric acid bacteria.

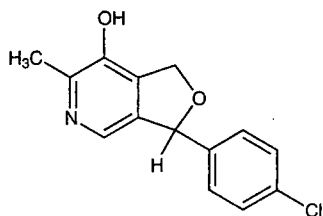
8. Abikoviromycin. [31774-33-1] 7-Ethylidene-1a,2,3,7-tetrahydrocyclopent[b]oxireno[c]pyridine; 4,4a-epoxy-5-ethylidene-2,3,4,4a-tetrahydro-5H-1-pyridine; abikoviromycin; latumcidin. C₁₀H₁₁NO; mol wt 161.20. C 74.51%, H 6.88%, N 8.69%, O 9.93%. Antiviral antibiotic produced by *Streptomyces abikoensis* and *Streptomyces rubescens*. Chromatographic isoln from broth cultures: Umezawa *et al.*, *Jpn. Med. J.* 4, 331 (1951); *C.A.* 46, 7167 (1952); Umezawa, **JP 54 6200** (1954 to Nippon). Identity with latumcidin: Sakagami *et al.*, *J. Antibiot.* 11A, 231 (1958). Structure: Gurevich *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1968, 2209. Stereochemistry: Kono *et al.*, *J. Antibiot.* 23, 572 (1970); Gurevich *et al.*, *Khim. Prir. Soedin.* 7, 104 (1971); *C.A.* 75, 5752e (1971). Crystal and molecular structure of the selenate: Y. Kono *et al.*, *Acta Crystallogr.* B27, 2341 (1971). *In vitro* antiviral activity: V. M. Roikhel, N. A. Zeitlenok, *Antibiotiki* 14, 969 (1969); *C.A.* 72, 19394q (1969).



Highly unstable and polymerizes promptly on isolation even at -50°; however, it can be handled in dilute solutions and in the form of its salts. uv max (neutral ethanol or 0.1N KOH): 218, 244, 289 nm (log ϵ 3.83, 3.99, 3.94); (0.1N HCl) 236, 341 nm (log ϵ 3.99, 4.05).

9. Abrin. [1393-62-0] Agglutinin; toxalbumin. A toxic lectin and hemagglutinin obtained from seeds of *jequirity*, *Abrus precatorius* L., *Leguminosae*, a common vine of tropical countries, also found in central and southern Florida. Isoln and purification: J. Y. Lin *et al.*, *J. Formosan Med. Assoc.* 68, 518 (1969); *C.A.* 72, 98695 (1970); *idem*, *Toxicon* 9, 97 (1971). The high toxicity of abrin was originally believed to result from its hemagglutinating activity, but subsequent studies have shown that separate proteins are responsible for the toxicity and agglutination: S. Olsnes, A. Pihl, *Eur. J. Biochem.* 35, 179 (1973). Five glycoproteins have been

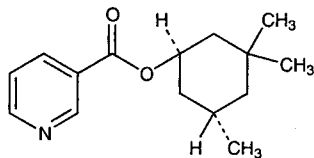
Lancet **1**, 1218 (1983); G. R. Elliott *et al.*, *Thromb. Res.* **33**, 549 (1984). Cardiovascular pharmacology in dogs: R. Jouve *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **8**, 208 (1986). *In vitro* comparison of antihistaminic activity of isomers: P. Schoeffter *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **136**, 235 (1987). HPLC determinn in biological fluids: G. Cuisinaud *et al.*, *J. Chromatogr.* **341**, 97 (1985). Effect on human prostaglandin metabolism: P. Guinot, J. C. Frölich, *Arzneim.-Forsch.* **35**, 1714 (1985). Effect on potassium ion transport in hypertensive patients: R. Garay *et al.*, *J. Hypertens.* **4**, Suppl. 5, S208 (1986). Pharmacokinetics in humans: J. M. Lize *et al.*, *Therapie* **42**, 399 (1987).



Hydrochloride. [82747-56-6] BN-1270; Coverine; Justar; Seletan; Tenstaten. $C_{14}H_{12}ClNO_2 \cdot HCl$; mol wt 298.16. White crystals, mp 219-228°. Insol in water.

THERAP CAT: Antihypertensive.

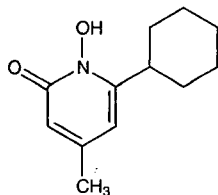
2265. Ciclonicate. [53449-58-4] 3-Pyridinecarboxylic acid 3,3,5-trimethylcyclohexyl ester; *trans*-3,3,5-trimethylcyclohexyl nicotinate; cyclonicate; P-350; Bled. $C_{15}H_{21}NO_2$; mol wt 247.33. C 72.84%, H 8.56%, N 5.66%, O 12.94%. Deriv of nicotinic acid, *q.v.* Prepn: K. Matsuda *et al.*, *DE 1910481* (1969 to Takeda), *C.A.* **72**, 12769g (1970); G. Massaroli, *DE 2406849* (1974 to Poli), *C.A.* **82**, 4129 (1975). Chromatographic study: G. Sekules *et al.*, *Boll. Chim. Farm.* **119**, 521 (1980). Antilipolytic activity in rats: D. Faini *et al.*, *Farmaco Ed. Prat.* **36**, 478 (1981). *In vitro* effect on lipolysis: F. Tessari *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* **36**, 1029 (1981). Clinical study: C. Fossati, *Gazz. Med. Ital.* **139**, 43 (1980).



Liq, bp_{0.6} 127-128°.

THERAP CAT: Vasodilator.

2266. Ciclopirox. [29342-05-0] 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1*H*)-pyridinone. $C_{12}H_{17}NO_2$; mol wt 207.27. C 69.54%, H 8.27%, N 6.76%, O 15.44%. Broad spectrum antimycotic agent with some antibacterial activity. Prepn: G. Lohaus, W. Dittmar, *ZA 6906039*; *idem*, *US 3883545* (1970, 1975 both to Hoechst). *In vitro* study: *idem*, *Arzneim.-Forsch.* **23**, 670 (1973). Series of articles on pharmacokinetics, pharmacology, teratology, toxicity studies: *Oyo Yakuri* **9**, 57-115 (1975), *C.A.* **83**, 53159d, 53538b, 53539c, 71844c, 90833q (1975). Series of articles on chemistry, mechanism of action, toxicology, clinical trials: *Arzneim.-Forsch.* **31**, 1309-1386 (1981). Toxicity data: H. G. Alpermann, E. Schutz, *ibid.* 1328. Review: S. G. Jue *et al.*, *Drugs* **29**, 330-341 (1985). Review of clinical experience in seborrheic dermatitis: A. Starova, R. Aly, *Expert Opin. Drug Saf.* **4**, 235-239 (2005).



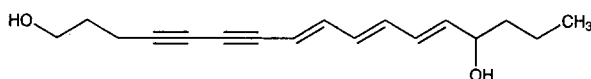
Solid, mp 144°.

Ethanolamine salt (1:1). [41621-49-2] Ciclopirox olamine; HOE-296; Batrafen; Brumixol; Ciclochem; Dafnegin; Loprox; Mi-

cexolamina; Mycoster. $C_{14}H_{24}N_2O_3$; mol wt 268.35. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 2898, 3290 orally (Alpermann, Schutz).

THERAP CAT: Antifungal.

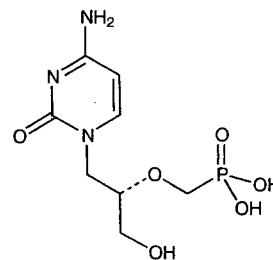
2267. Cicutoxin. [505-75-9] (8*E*,10*E*,12*E*,14*R*)-8,10,12-Heptadecatriene-4,6-diyne-1,14-diol. $C_{17}H_{22}O_2$; mol wt 258.36. C 79.03%, H 8.58%, O 12.39%. Poisonous principle of the water hemlock (*Cicuta virosa* L., *Umbelliferae*); naturally occurring as the (-)-form. Isoln: Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **37**, 916 (1915). Structure: Anet *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1953**, 309. Synthesis of (±)-form: Hill *et al.*, *ibid.* **1955**, 1770. Antileukemic activity: T. Konoshima, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **49**, 1117 (1986). Simple analytical method: R. A. Smith, D. Lewis, *Vet. Hum. Toxicol.* **29**, 240 (1987).



Prisms from ether + petr ether, transformed in air and light to yellow oily resin. mp 54°. $[\alpha]_D^{15} -14.5^\circ$ ($c = 1.7$ in ethanol). Sol in alc, chloroform, ether, hot water, alkali hydroxides. Practically insol in petr ether. Very toxic.

(±)-Form. Crystals from ether + petr ether, mp 67°. uv max (alc): 242, 252, 318.5, 335.5 nm ($\epsilon \times 10^{-3}$ 14.6, 21.6, 50.6, 60.3).

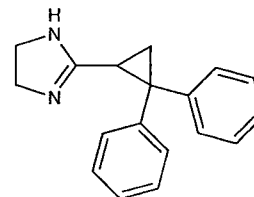
2268. Cidofovir. [113852-37-2] [(1*S*)-2-(4-Amino-2-oxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]phosphonic acid; (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine; (S)-HPMPC; GS-504; Vistide. $C_8H_{14}N_3O_6P$; mol wt 279.19. C 34.42%, H 5.05%, N 15.05%, O 34.38%, P 11.09%. DNA synthesis inhibitor. Prepn: A. Holy *et al.*, *EP 253412*; *idem*, *US 5142051* (1988, 1992 both to Ceskoslov. Akad. Ved; Rega Inst.); and activity vs cytomegalovirus: R. Snoeck *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**, 1839 (1988). Syntheses: J. J. Bronson *et al.*, *Nucleosides Nucleotides* **9**, 745 (1990); P. R. Brodfuehrer *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **35**, 3243 (1994). Activity vs herpes simplex virus: G. Andrei *et al.*, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **11**, 143 (1992). Review of pharmacology and clinical studies: M. J. M. Hitchcock *et al.*, *Antiviral Chem. Chemother.* **7**, 115-127 (1996). Review of clinical potential in poxvirus infections: E. De Clercq, *Trends Pharmacol. Sci.* **23**, 456-458 (2002).



Fluffy white powder, mp 260° (dec). $[\alpha]_D^{20} -97.3^\circ$ ($c = 0.80$ in water). Monohydrate, uv max (pH 2): 279 nm (ϵ 13000).

THERAP CAT: Antiviral.

2269. Cifenline. [53267-01-9] 2-(2,2-Diphenylcyclopropyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole; (±)-2-(2,2-diphenylcyclopropyl)-2-imidazoline; 1-(2-Δ²-imidazolyl)-2,2-diphenylcyclopropane; cibenzoline; Ro-22-7796; UP-33-901. $C_{18}H_{18}N_2$; mol wt 262.35. C 82.41%, H 6.92%, N 10.68%. Prepn: *BE 807630*; J. C. Cognaco, *US 3903104* (1974, 1975 both to Hexachemie). Activity and tolerance: D. Herpin *et al.*, *Acta Cardiol.* **36**, 131 (1981). Electrophysiological effects in man: J. F. Thizy *et al.*, *Lyon Med.* **245**, 119 (1981). Clinical trial: D. Herpin *et al.*, *Curr. Ther. Res.* **30**, 742 (1981).

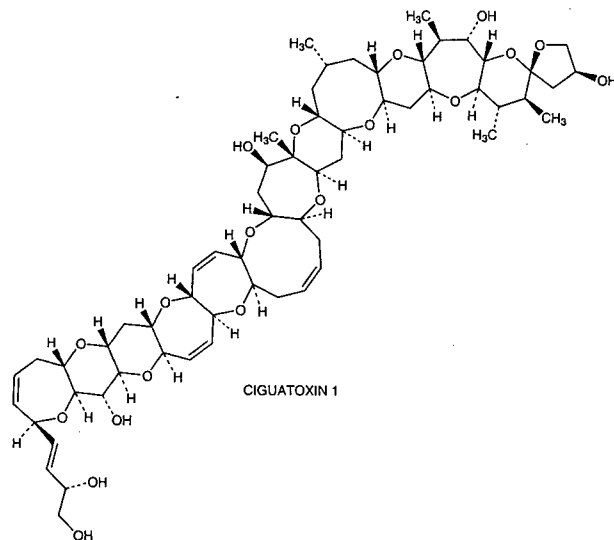


Crystals from petr ether, mp 103-104°. LD₁₀₀ in rats (mg/kg): 64 i.v. (Cognaco).

Succinate. [100678-32-8] Cibenol; Cipralan; Exacor. C₁₈H₁₈N₂.C₄H₆O₄; mol wt 380.44. Crystals from ethanol + ether, mp 165°.

THERAP CAT: Antiarrhythmic.

2270. Ciguatoxins. CTX. Potent sodium channel activators found in a wide variety of fish, the toxins were ultimately traced to a dinoflagellate *Gambierdiscus* spp. Family of lipid soluble polyether toxins responsible for ciguatera food poisoning; structural variations are associated with the oceanic region from which the dinoflagellate originates. Isoln from eels: P. J. Scheuer *et al.*, *Science* **155**, 1267 (1967). Purification from dinoflagellate: R. Bagnis *et al.*, *Rev. Int. Oceanogr. Med.* **45-46**, 29 (1977). Structure: M. Murata *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 4380 (1990). Purification and characterization of 3 major forms CTX 1-3: R. J. Lewis *et al.*, *Toxicon* **29**, 1115 (1991); absolute configuration: M. Satake *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 11325 (1997). Isoln and characterization of Pacific CTX: R. J. Lewis, A. Jones, *Toxicon* **35**, 159 (1997); of Caribbean CTX: J.-P. Vernoux, R. J. Lewis, *ibid.* **889**; of Indian CTX: B. Hamilton *et al.*, *ibid.* **40**, 685 (2002). Effect on sodium channels: J.-N. Bidard *et al.*, *J. Biol. Chem.* **259**, 8353 (1984); E. Benoit *et al.*, *Neuroscience* **71**, 1121 (1996). Review of use as research tool: J. Molgo *et al.*, *Methods Neurosci.* **8**, 149-164 (1992); of mechanism of action: C. Frelin *et al.*, *ACS Symp. Ser.* **418**, 192-199 (1996); of neurobiological actions: C. Mattei *et al.*, *J. Soc. Biol.* **193**, 329-344 (1999).

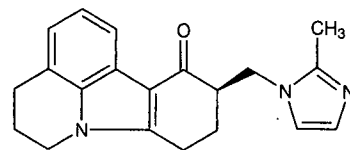


CTX-1. [11050-21-8] C₆₀H₈₆O₁₉; mol wt 1111.31. White solid. LD₅₀ i.p. in mice: 0.25 µg/kg (Lewis 1991).

CTX-2. [142185-85-1] C₆₀H₈₆O₁₈; mol wt 1095.31. White amorphous solid. LD₅₀ i.p. in mice: 2.3 µg/kg (Lewis 1991).

CTX-3. [139341-09-6] C₆₀H₈₆O₁₈; mol wt 1095.31. Total synthesis: M. Inoue, M. Hiram, *Synlett.* **2004**, 577. White amorphous solid. LD₅₀ i.p. in mice: 0.9 µg/kg (Lewis 1991).

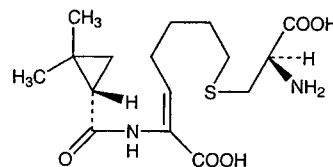
2271. Cilansetron. [120635-74-7] (10R)-5,6,9,10-Tetrahydro-10-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-11(8H)-one; l-10[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-5,6,8,9,10,11-hexahydro-4H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-11-one; KC-9946. C₂₀H₂₁N₃O; mol wt 319.40. C 75.21%, H 6.63%, N 13.16%, O 5.01%. Serotonin 5-HT₃ receptor antagonist. Prepn: H. H. Haack *et al.*, *EP 297651*; *eidem*, *US 4939136* (1989, 1990 both to Duphar Int. Res.); I. van Wijngaarden *et al.*, *J. Med. Chem.* **36**, 3693 (1993). Absolute configuration studies: P. G. Jones *et al.*, *Acta Crystallogr.* **E59**, o38, o41 (2003). Pharmacology: A. Botella *et al.*, *Fundam. Clin. Pharmacol.* **12**, 619 (1998). Mechanism of action study: K. Hillsley *et al.*, *Neurosci. Lett.* **278**, 137 (2000). Clinical pharmacology: G. Stacher *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **49**, 429 (2000). Review of development and therapeutic potential: *idem*, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2**, 1432-1436 (2001); of clinical experience: W. D. Chey, B. D. Cash, *Expert Opin. Invest. Drugs* **14**, 185-193 (2005).



Hydrochloride. [120635-72-5]; [209859-87-0] (monohydrate). Calmactin. C₂₀H₂₁N₃O.HCl; mol wt 355.86. Crystals, mp 226-228°. [α]_D²⁵ -5.0° (c = 1.8 in methanol).

THERAP CAT: In treatment of irritable bowel syndrome.

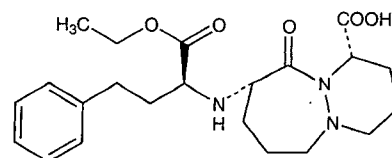
2272. Cilastatin. [82009-34-5] (2Z)-7-[[[(2R)-2-Amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]-amino]-2-heptenoic acid; MK-791. C₁₆H₂₆N₂O₅S; mol wt 358.45. C 53.61%, H 7.31%, N 7.82%, O 22.32%, S 8.95%. Prevents renal metabolism of penem and carbapenem antibiotics by specific and reversible dehydropeptidase I inhibition. Synthesis and combination with thienamycins: D. W. Graham *et al.*, *EP 48301*; H. Kropp *et al.*, *EP 48025* (both 1982 to Merck & Co.), *C.A.* **97**, 145271b, 145270a (1982). Combination with penems: F. M. Kahan, H. Kropp, *EP 72014* (1983 to Merck & Co.), *C.A.* **99**, 70272h (1983). The articles cited below discuss the activity of cilastatin alone and in combination with imipenem, *q.v.* Dipeptidase inhibition, pharmacokinetics: S. R. Norrby *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**, 300 (1983). Stimulation of granulocyte function: H. Gnärpe *et al.*, *ibid.* **25**, 179 (1984). HPLC determn in serum: C. M. Myers, J. L. Blumer, *ibid.* **26**, 78 (1984). Enhances intrathecal and ocular penetration of imipenem: A. W. Chow *et al.*, *ibid.* **23**, 634 (1983) and K. R. Finlay *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* **24**, 1147 (1983), respectively. In experimental meningitis: D. E. Washburn *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* **12**, 39 (1983). Studies of articles on pharmacokinetics, safety and tolerance and efficacy of cilastatin/imipenem: *ibid.* **12**, Suppl. D, 1-155 (1983); *Infection* **14**, Suppl. 2, S111-S180 (1986).



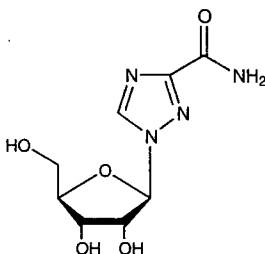
Sodium salt. [81129-83-1] Cilastatin sodium. C₁₆H₂₅N₂-NaO₅S. Off-white to yellowish-white hygroscopic, amorphous solid. pK_{a1} 2.0; pK_{a2} 4.4; pK_{a3} 9.2. Very sol in water, methanol.

THERAP CAT: Antibacterial adjunct (dipeptidase inhibitor).

2273. Cilazapril. [88768-40-5] (1S,9S)-9-[[[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]octahydro-10-oxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepine-1-carboxylic acid; (1S,9S)-9-[[[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]octahydro-10-oxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepine-1-carboxylic acid 9-ethyl ester; Ro-31-2848; Dynorm. C₂₂H₃₁N₃O₅; mol wt 417.50. C 63.29%, H 7.48%, N 10.06%, O 19.16%. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor; hydrolyzed *in vivo* to the active diacid monolite. Prepn: M. R. Attwood *et al.*, *DE 3317290*; *eidem*, *US 4542924* (1983, 1985 both to Hoffmann-La Roche); *eidem*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1011. HPLC determn in urine and pharmaceutical formulations: J. A. Prieto *et al.*, *J. Chromatogr. B* **714**, 285 (1998). Pharmacology: I. L. Natoff *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **7**, 569 (1985). Review of clinical pharmacology: C. H. Kleinbloesem *et al.*, *Am. J. Med.* **87**, Suppl. 6B, 45S-49S (1989). Review of clinical experience in hypertension: T. Szucs, *Drugs* **41**, Suppl. 1, 18-24 (1991); in chronic heart failure: L. Dössegger *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **24**, Suppl. 3, S38-S41 (1994); in combination with hydrochlorothiazide: R. C. Pordy, *Cardiology* **86**, 41-48 (1995).



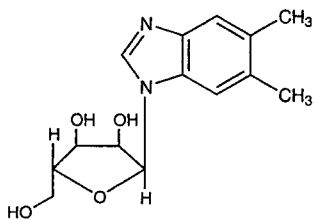
8198. Ribavirin. [36791-04-5] 1- β -D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide; RTCA; tribavirin; ICN-1229; Copegus; Rebetol; Viramid; Virazole. $C_8H_{12}N_4O_5$; mol wt 244.20. C 39.35%, H 4.95%, N 22.94%, O 32.76%. Purine nucleoside analog; inhibits inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). Prepn: J. T. Witkowski, R. Robins, *DE 2220246*; *idem*, *US 3798209* (1972, 1974 both to ICN); J. T. Witkowski *et al.*, *J. Med. Chem.* **15**, 1150 (1972); *idem*, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* **5**, 363 (1978). Regioselective synthesis: Y. Ito *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2521. NMR study: G. P. Kreishman *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5894 (1972). Crystal structure: P. Prusiner, M. Sundaralingam, *Nature New Biol.* **244**, 116 (1973). Teratogenicity study: D. M. Kochhar *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **52**, 99 (1980). Review of antiviral activity: R. W. Sidwell *et al.*, *Pharmacol. Ther.* **6**, 123-146 (1979); of clinical experience: H. Fernandez *et al.*, *Eur. J. Epidemiol.* **2**, 1-14 (1986); of molecular modes of action: J. L. Patterson, R. Fernandez-Larsson, *Rev. Infect. Dis.* **12**, 1139-1146 (1990). Clinical trial in infants with respiratory syncytial viral infection: C. B. Hall *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **308**, 1443 (1983); in combination with interferon alfa-2b in hepatitis C: O. Reichard *et al.*, *Lancet* **351**, 83 (1998).



White to off-white powder. Freely sol in water; slightly sol in anhydrous alcohol. Exists in two polymorphic forms: mp 166-168° (aq ethanol); mp 174-176° (ethanol) (Witkowski, 1972). Also reported as mp 180-182° (Ito). $[\alpha]_D^{25}$ -36.5° (c = 1 in water); $[\alpha]_D^{20}$ -38° (c = 1 in water). LD₅₀ i.p. in mice: 1.3 g/kg; orally in rats: 5.3 g/kg (Witkowski, 1972).

THERAP CAT: Antiviral.

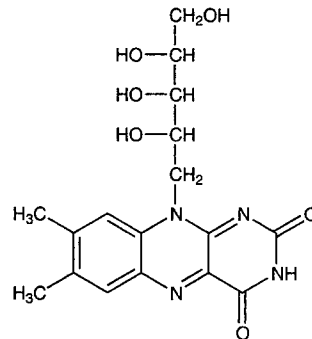
8199. α -Ribazole. [132-13-8] 5,6-Dimethyl-1- α -D-ribofuranosyl-1H-benzimidazole. $C_{14}H_{18}N_2O_4$; mol wt 278.30. C 60.42%, H 6.52%, N 10.07%, O 23.00%. Nucleoside moiety of vitamin B₁₂, *q.v.* Isoln by acid hydrolysis of vitamin B₁₂: N. G. Brink *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1866 (1950); N. G. Brink, K. Folkers, *ibid.* **74**, 2856 (1952). Syntheses of α - and β -anomers: F. W. Holly *et al.*, *ibid.* 4521; R. S. Wright *et al.*, *ibid.* **80**, 2004 (1958); J. D. Stevens *et al.*, *J. Org. Chem.* **33**, 1806 (1968). Biosynthetic study: J. Hörig, P. Renz, *FEBS Lett.* **80**, 337 (1977). Spectroscopic characterization: K. L. Brown *et al.*, *Inorg. Chem.* **23**, 1463 (1984).



Crystals from water, mp 198-199°. $[\alpha]_D^{23}$ +14° (c = 0.9 in pyridine).

8200. Riboflavin. [83-88-5] Vitamin B₂; lactoflavine; vitamin G; 7,8-dimethyl-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl)isalloxazine; 7,8-dimethyl-10-ribitylisoalloxazine; Bexflavin; Flavoxin. $C_{17}H_{20}N_4O_6$; mol wt 376.36. C 54.25%, H 5.36%, N 14.89%, O 25.51%. Nutritional factor found in milk, eggs, malted barley, liver, kidney, heart, leafy vegetables. Richest natural source is yeast. Minute amounts present in all plant and animal cells. Occurs in the free form only in the retina of the eye, in whey, and in urine. Bioactive forms occurring in tissues and cells are riboflavin monophosphate and flavine-adenine dinucleotide, *q.v.* Syntheses: Karrer *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **18**, 426, 522 (1935); Kuhn *et al.*, *Naturwissenschaften* **23**, 260 (1935); Howe, *US 2807611* (1957 to Merck & Co.); F. Yoneda *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**,

348. May also be produced by fermentation: Malzahn *et al.*, *US 2876169* (1959 to Grain Processing Corp.). Toxicity studies: Kuhn, Boulanger, *Z. Physiol. Chem.* **241**, 233 (1936); K. Unna, J. G. Greslin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **76**, 75 (1942). Early reviews: Rosenberg in *The Vitamins* (New York, 1945); Sebrell, Harris, *The Vitamins vol. III* (Academic Press, New York, 1954) pp 299-402; Vogel-Knobloch, *Chemie und Technik der Vitamine vol. II*, part 1 (Enke, Stuttgart, 1955). Review of metabolism: Rivlin, *N. Engl. J. Med.* **283**, 463 (1970). Review of extraction and assay methods: Pearson, *The Vitamins vol. VII*, P. György, W. N. Pearson, Eds. (Academic Press, New York, 2nd ed., 1967) pp 99-136. Comprehensive reviews: *ibid.* vol. V, pp 1-96 (1972); F. J. Al-Shammmary *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* **19**, 429-476 (1990).



Fine orange-yellow needles from 2N acetic acid, alcohol, water, or pyridine. Dec at 278-282° (darkens at about 240°). Three different crystal forms having different solubilities in water: Dale, *US 2603633*; *US 2797215*. $[\alpha]_D^{25}$ -112 to -122° (50 mg in 2 ml 0.1N alcoholic NaOH dil to 10 ml with water). Absorption max: 220-225, 266, 371, 444, 475 nm. One gram dissolves in from 3000 to about 15,000 ml of water, the variations in the soly being due to differences in the crystal structure. Soly in alcohol (27.5°): 0.0045 g/100 ml of abs ethanol. Slightly sol in cyclohexanol, amyl acetate, benzyl alcohol, phenol; very sol in dil alkalis (with decompn). Insol in ether, chloroform, acetone, benzene. pKa 10.2; pKb 1.7. pH of satd aq soln: ~6. Isoelectric pt: pH 6. Aq solns are yellow showing a green fluorescence with max at 565 nm. Sensitive to alkalis; stable to mineral acids in the dark. Visible or ultraviolet irradiation of alkaline solns causes the formation of lumiflavine, *q.v.*, whereas irradiation of acid or neutral solns gives rise to the production of lumichrome, *q.v.*, together with varying amounts of lumiflavine. LD₅₀ in rats (g/kg): >10 orally, 5.0 s.c., 0.56 i.p. (Unna, Greslin).

2',3',4',5'-Tetrabutryate. [752-56-7] Bituvitan; Eyekas; Hibon; Lacflavin; Ribolact; Wakaflavin L; Viras. $C_{33}H_{44}N_4O_{10}$; mol wt 656.72.

THERAP CAT: Vitamin (enzyme cofactor).

THERAP CAT (VET): Vitamin (enzyme cofactor).

8201. Riboflavin Monophosphate. [146-17-8] Riboflavin 5'-(dihydrogen phosphate); flavin mononucleotide; FMN; vitamin B₂ phosphate. $C_{17}H_{21}N_4O_9P$; mol wt 456.34. C 44.74%, H 4.64%, N 12.28%, O 31.55%, P 6.79%. One of the bioactive forms of riboflavin, *q.v.* Prepd by phosphorylation of riboflavin with chlorophosphoric acid: L. A. Flexser, W. G. Farkas, *US 2610179* (1952 to Hoffmann-La Roche); with pyrophosphoric acid: Breivogel, Ridge, *US 2535385* (1950 to White Labs.); with metaphosphoric acid: Viscontini *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **35**, 457 (1952); *US 2740775* (1956 to Hoffmann-La Roche); with pyrocatechol cyclic phosphate: Ukita *et al.*, *US 3118876* (1964 to Takeda).

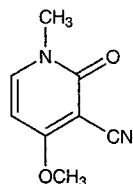
Monosodium salt. [130-40-5] Hyryl; Ribo. $C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$; mol wt 478.33. Occurs as the dihydrate. Yellow crystals. Soly in water at pH 6.9 = 112 mg/ml; at pH 5.6 = 68 mg/ml; at pH 3.8 = 43 mg/ml. *Protect from light.*

THERAP CAT: Vitamin (enzyme cofactor).

THERAP CAT (VET): Vitamin (enzyme cofactor).

8202. Ribonuclease. [9001-99-4] RNase. An enzyme that digests RNA. First isolated from beef pancreas in 1920. Crystallization from acid extracts of pancreas: Kunitz, *J. Gen. Physiol.* **24**, 15 (1940). Isoln: Kunitz, McDonald, *Biochem. Prep.* **3**, 9 (1953). Bovine pancreatic RNase A is a single-chain peptide of 124 amino acid residues. Primary structure: C. H. W. Hirs *et al.*, *J. Biol.*

tion procedure: Böttcher, *Ber.* **51**, 673 (1918). Synthesis starting with polymerization of cyanoacetyl chloride: Schroeter *et al.*, *Ber.* **65**, 432 (1932). Biosynthesis: Waller, Henderson, *J. Biol. Chem.* **236**, 1186 (1961); Essery *et al.*, *Can. J. Chem.* **41**, 1142 (1963).



Prisms, needles from alc, mp 201.5°. Sublimes at 170-180° under 20 mm pressure. Sparingly sol in water, alc, chloroform, ether. Neutral to litmus. Does not form salts with acids.

Caution: Ingestion may cause nausea, vomiting, hemorrhagic gastroenteritis, hepatic and renal damage, convulsions, coma, hypotension, respiratory depression, death.

8211. Ricinoleic Acid. [141-22-0] (9Z,12R)-12-Hydroxy-9-octadecenoic acid; *d*-12-hydroxyoleic acid. $C_{18}H_{34}O_3$; mol wt 298.46. C 72.44%, H 11.48%, O 16.08%. $CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$. Found primarily in oils from the seeds of *Ricinus* spp, *Euphorbiaceae*. Accounts for about 90% of the triglyceride fatty acids of castor oil, and up to about 40% of the glyceride fatty acids of ergot oil. Bibliography on its isoln: Ralston, *Fatty Acids* (New York, 1948) p 189. Also isolated from *Linum mucronatum* (flax), *Linaceae*: Kleiman, Spencer, *Lipids* **6**, 962 (1971). Structure: Goldsobel, *Ber.* **27**, 3121 (1894). Mechanism of biosynthesis: Morris, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **29**, 311 (1967).

Liquid. $d_4^{27.4}$ 0.940; mp 5.5°; bp₁₀ 245°. $[\alpha]_D^{22}$ +6.67°; $[\alpha]_D^{26}$ +7.15° ($c = 5$ in acetone). n_D^{20} 1.4716. Neutralization value 187.98; iodine value 85.05. Sol in alcohol, acetone, ether, chloroform (*cf.* the solubilities of castor oil).

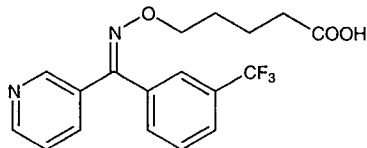
Acid sulfate. Ricinolsulfuric acid. $C_{18}H_{34}O_6S$. Obtained by the action of chlorosulfuric acid. Viscous brown liquid with weak blue fluorescence. Sol in water (about 10%), alcohol, ether, chloroform.

Sodium salt. [5323-95-5] Soricin; Colidosan. Sodium salts of the fatty acids from castor oil. White or slightly yellow, odorless or almost odorless powder. Sol in water or alcohol. The aq soln is alkaline.

USE: In textile finishing; sometimes added to Turkey red oil, dry-cleaning soaps.

THERAP CAT: Has been used in contraceptive jellies. The sodium salt has been used as sclerosing agent.

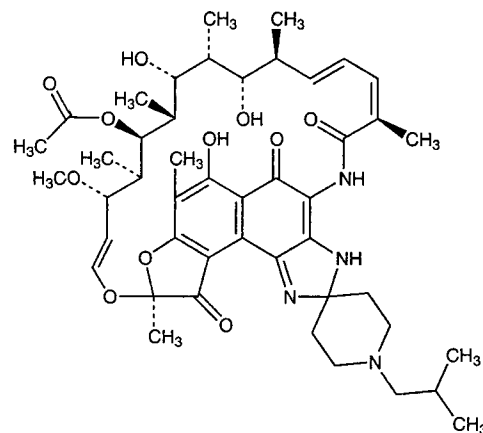
8212. Ridogrel. [110140-89-1] 5-[[*(E)*-[3-Pyridinyl[3-(trifluoromethyl)phenyl]methylene]amino]oxy]pentanoic acid; R-68070. $C_{18}H_{17}F_3N_2O_3$; mol wt 366.33. C 59.02%, H 4.68%, F 15.56%, N 7.65%, O 13.10%. Combined thromboxane A_2 synthase inhibitor and thromboxane A_2 /prostaglandin endoperoxide receptor antagonist. Prepn: E. J. E. Freyne *et al.*, **EP 221601**; *idem*, **US 4963573** (1987, 1990 both to Janssen). Clinical pharmacology: B. Hoet *et al.*, *Thromb. Haemostasis* **64**, 87 (1990); C. Weber *et al.*, *ibid.* **68**, 214 (1992). Clinical study in peripheral arterial obstructive disease: J. De Cree *et al.*, *Int. Angiol.* **12**, 59 (1993); as adjunct to thrombolysis in acute myocardial infarction: RAPT Investigators, *Circulation* **89**, 588 (1994).



Crystals from diisopropyl ether/hexane (2:1), mp 70.3°. **THERAP CAT:** Antithrombotic.

8213. Rifabutin. [72559-06-9] 1',4-Didehydro-1-deoxy-1,4-dihydro-5'-(2-methylpropyl)-1-oxorifamycin XIV; (9S,12E,14S,15R,16S,17R,18R,19R,20S,21S,22E,24Z)-6,16,18,20-tetrahydroxy-1'-isobutyl-14-methoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptamethylspiro[9,4-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-2H-furo[2',3':7-8]naphth[1,2-d]imidazole-2,4'-piperidine]-5,10,26-(3H,9H)-trione-

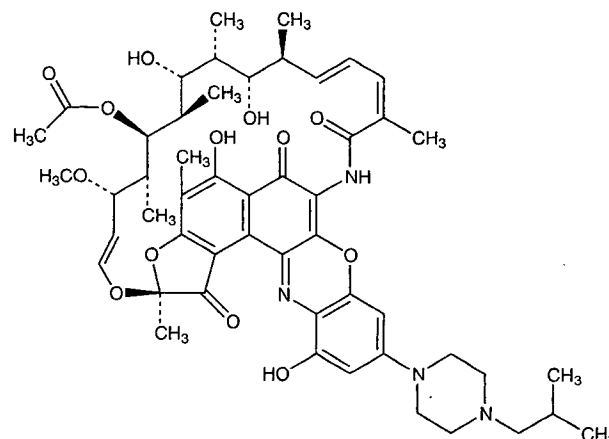
16-acetate; 4-deoxy-3,4-[2-spiro-(*N*-isobutyl-4-piperidyl)]-(1H)-imidazo-(2,5-dihydro)rifamycin S; 4-*N*-isobutylspiro-piperidylrifamycin S; LM-427; Ansatipine; Mycobutin. $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$; mol wt 847.00. C 65.23%, H 7.38%, N 6.61%, O 20.78%. Semisynthetic derivative of rifamycin S that inhibits nucleic acid synthesis. Prepn: L. Marsili *et al.*, **DE 2825445** (1979 to Farmitalia); *idem*, **US 4219478** (1980 to Archifar Labs). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity: A. Sanfilippo *et al.*, *J. Antibiot.* **33**, 1193 (1980); C. Della Bruna *et al.*, *ibid.* **36**, 1502 (1983). Mechanism of action: D. Ungheri *et al.*, *Drugs Exp. Clin. Res.* **10**, 681 (1984). Comparative *in vitro* antimycobacterial spectrum: J. M. Dickinson, D. A. Mitchison, *Tubercle* **68**, 177 (1987). *In vitro* inhibition of HIV-1 replication: R. Anand *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**, 684 (1988). Clinical pharmacokinetics: M. H. Skinner *et al.*, *ibid.* **33**, 1237 (1989). Pharmacology and clinical efficacy in mycobacterial infections: R. J. O'Brien *et al.*, *Rev. Infect. Dis.* **9**, 519 (1987).



Violet-red crystalline powder. Highly sol in chloroform, sol in methanol, slightly sol in ethanol, minimally sol in water. uv max (methanol): 493, 315, 274, 238 nm.

THERAP CAT: Antibacterial (tuberculostatic).

8214. Rifalazil. [129791-92-0] 1',4-Didehydro-1-deoxy-1,4-dihydro-3'-hydroxy-5'-(4-(2-methylpropyl)-1-piperazinyl)-1-oxorifamycin VIII; (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)-5,12,21,23,25-pentahydroxy-10-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-27-methoxy-2,4,16,20,22,24,26-heptamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-6H-benzofuro[4,5-a]phenoxazine-1(2H),6,15-trione 25-acetate; 3'-hydroxy-5'-(4-isobutyl-1-piperazinyl)benzoxazinorifamycin; KRM-1648. $C_{51}H_{64}N_4O_{13}$; mol wt 941.07. C 65.09%, H 6.85%, N 5.95%, O 22.10%. Semisynthetic derivative of rifamycin S, *q.v.* Prepn: T. Yamane *et al.*, **EP 366914**; *idem*, **US 4983602** (1990, 1991 both to Kanegafuchi); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.* **41**, 148 (1993). Antimycobacterial efficacy in comparison with rifampin, *q.v.*: T. Yamamoto *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 426 (1996). Pharmacokinetics: K. Hosoe *et al.*, *ibid.* 2749. HPLC determ in biological fluids: *idem*, *J. Chromatogr. B* **653**, 177 (1994). Review of pharmacology and clinical studies: D. M. Rothstein *et al.*, *Expert Opin. Invest. Drugs* **12**, 255-271 (2003).



and efficacy in psoriasis and rheumatoid arthritis: T. Patel, K. B. Gordon, *Dermatol. Ther.* **17**, 427-431 (2004); in psoriatic arthritis: P. J. Mease, *Expert Opin. Biol. Ther.* **5**, 1491-1504 (2005).

THERAP CAT: Anti-inflammatory.

149. Adamantane. [281-23-2] Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; diamantane (obsolete). $C_{10}H_{16}$; mol wt 136.23. C 88.16%, H 11.84%. Isoln from petroleum from Moravia province in Czechoslovakia: Landa, Machacek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **3**, 1 (1933); from American petroleum: Mair *et al.*, *Anal. Chem.* **31**, 2082 (1959). Synthesis: Prelog, Seiwert, *Ber.* **74**, 1769 (1941); Stetter *et al.*, *Ber.* **89**, 1922 (1956); by aluminum chloride-catalyzed isomerization of tetrahydrodicyclopentadiene: Yan, Shreh, *Bull. Inst. Chem. Acad. Sinica Dec.* **1965**, no. 11, pp 79-81. Two step synthesis starting with dicyclopentadiene: Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3292 (1957); Schleyer, Donaldson, *ibid.* **82**, 4645 (1960); Ludwig *US 2937211* (1960 to du Pont). Reviews: Stetter, *Angew. Chem.* **66**, 217 (1954); Fort, Schleyer, *Chem. Rev.* **64**, 277 (1964).

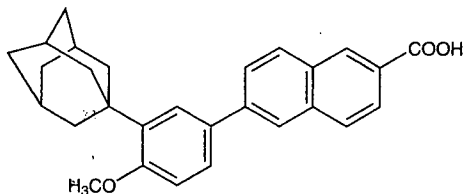


Crystallizes at -30° ; can be purified by recrystallization from acetone or by sublimation. mp 269.6-270.8 $^{\circ}$.

Note: The name diamantane has been abandoned as a synonym for adamantane and proposed as the name for the second member of the adamantane series, congressane: Vogl, Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 415.

USE: The diamine as curing agent for epoxy resins [*US 3053907* (1962 to du Pont)].

150. Adapalene. [106685-40-9] 6-(4-Methoxy-3-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylphenyl)-2-naphthalenecarboxylic acid; 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid; CD-271; Differin. $C_{28}H_{28}O_3$; mol wt 412.52. C 81.52%, H 6.84%, O 11.64%. Retinoid selective for retinoic acid receptor (RAR) subtypes β and γ . Prepn: B. Shroot *et al.*, *EP 199636*; *eidem*, *US 4717720* (1986, 1988 both to Cent. Int. Recher. Dermatol.); and structure-activity study: B. Charpentier *et al.*, *J. Med. Chem.* **38**, 4993 (1995). Pilot-scale synthesis: Z. Liu, J. Xiang, *Org. Process Res. Dev.* **10**, 285 (2006). HPLC determ in plasma and tissue: R. Ruhl, H. Nau, *Chromatographia* **45**, 269 (1997). Clinical pharmacology: C. E. M. Griffiths *et al.*, *J. Invest. Dermatol.* **101**, 325 (1993). Clinical trial in acne: A. Shalita *et al.*, *J. Am. Acad. Dermatol.* **34**, 482 (1996). Reviews of pharmacology and clinical potential: B. A. Bernard, *Skin Pharmacol.* **6**, Suppl. 1, 61-69 (1993); R. N. Brogden, K. L. Goa, *Drugs* **53**, 511-519 (1997); of clinical use in acne vulgaris: J. Waugh *et al.*, *Drugs* **64**, 1465-1478 (2004).

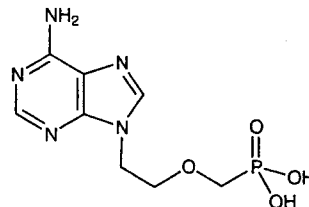


White crystals from THF and ethyl acetate, mp 319-322 $^{\circ}$. pK 4.2. Stable to light.

THERAP CAT: Antiacne.

151. Adefovir. [106941-25-7] [[2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)ethoxy]methyl]phosphonic acid; 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine; PMEAs; GS-393. $C_8H_{12}N_5O_4P$; mol wt 273.19. C 35.17%, H 4.43%, N 25.64%, O 23.43%, P 11.34%. Acyclic nucleoside phosphonate (ANP) analog. Prepn: A. Holy, I. Rosenberg, *EP 206459*; *eidem*, *US 4808716* (1986, 1989 both to Ceskoslov. Akad. Ved); *eidem*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **52**, 2801 (1987); of dipivoxil ester prodrug: J. E. Starrett, Jr. *et al.*, *EP 481214* (1992 to Bristol-Myers Squibb); *eidem*, *US 5663159* (1997 to Inst. Org. Chem. Biochem. Acad. Sci. Czech Rep.; Rega). Crystal structure: C. H. Schwalbe *et al.*, *J. Chem. Soc.*

Perkin Trans. 1 **1991**, 1348. HPLC determ: P. Augustijns *et al.*, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **19**, 2271 (1996). Clinical pharmacokinetics: K. C. Cundy *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 2401 (1995). Review of pharmacology and therapeutic potential: L. Naesens *et al.*, *Antiviral Chem. Chemother.* **8**, 1-23 (1997). Clinical trial in HIV infected patients: J. Kahn *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **282**, 2305 (1999); in hepatitis B virus (HBV): R. J. C. Gilson *et al.*, *J. Viral Hepat.* **6**, 387 (1999). Resistance surveillance in HBV infections: H. Yang *et al.*, *Hepatology* **36**, 464 (2002).

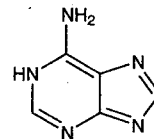


Off-white crystalline solid, mp $>250^{\circ}$. pKa₁ 2.0, pKa₂ 6.8. uv max (H₂O) 208, 260 nm (ϵ 19600, 14100); (0.1N HCl) 210, 260 nm (ϵ 19000, 13700); (0.1N NaOH) 216, 262 nm (ϵ 9600, 14500).

Di(pivaloyloxymethyl) ester. [142340-99-6] Adefovir dipivoxil; bis(POM)-PMEA; GS-840; Hepsera; Preveon. $C_{20}H_{32}N_5O_8P$; mol wt 501.47. Off-white crystalline powder. Soly in water (mg/ml): 19 (pH 2.0); 0.4 (pH 7.2). Log P (octanol/aq phosphate buffer): 1.91.

THERAP CAT: Antiviral.

152. Adenine. [73-24-5] 1H-Purin-6-amine; 6-amino-purine; 6-amino-1H-purine; 6-amino-3H-purine; 6-amino-9H-purine; 1,6-dihydro-6-iminopurine; 3,6-dihydro-6-iminopurine; Leuco-4. $C_5H_5N_5$; mol wt 135.13. C 44.44%, H 3.73%, N 51.83%. Also referred to as **vitamin B₄**: Lecoq, *Int. Z. Vitaminforsch.* **27**, 291 (1957). Widespread throughout animal and plant tissues combined with niacinamide, D-ribose, and phosphoric acids; a constituent of nucleic acids and coenzymes, such as codehydrase I and II, adenylic acid, coalaninedehydrase. Isoln from bovine pancreas: Kossel, *Ber.* **18**, 79, 1928 (1885). Syntheses: Fischer, *ibid.* **30**, 2226 (1897); Traube, *Ann.* **331**, 64 (1904); Hoffer, *Jubilee Vol. Emil Barel 1946*, 428-434; Taylor *et al.*, *Ciba Found. Symp. Chem. Biol. Purines* **1957**, 20, C.A. **53**, 6238b (1959); Bredereck *et al.*, *Angew. Chem.* **71**, 524 (1959); Morita *et al.*, *Chem. Ind. (London)* **1968**, 1117; Sekiya, Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 209 (1972); N. J. Kos *et al.*, *J. Org. Chem.* **44**, 3140 (1979). Toxicity study: Philips *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **104**, 20 (1952). Review: Ts'o, "Bases, Nucleosides and Nucleotides" in *Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry* vol. 1, P. O. P. Ts'o, Ed. (Academic Press, New York, 1974) pp 453-584.



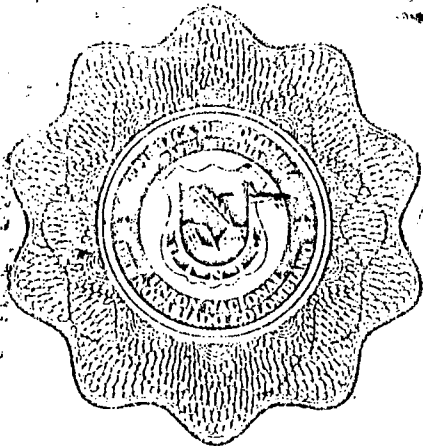
Trihydrate, orthorhombic needles. Anhydr at 110 $^{\circ}$, dec 360-365 $^{\circ}$, subl 220 $^{\circ}$. uv max (pH 7.0): 207, 260.5 nm ($\epsilon \times 10^{-3}$ 23.2, 13.4). One gram of anhydr compd dissolves in 2000 ml water, 40 ml boiling water; slightly sol in alc. Practically insol in ether, CHCl₃. Aq solns are neutral. Combines with acids and bases. LD₅₀ orally in rats: 745 mg/kg (Philips).

Hydrochloride hemihydrate. Monoclinic prisms. One gram dissolves in 42 ml water.

Sulfate dihydrate. Crystals. One gram dissolves in 150 ml water; slightly sol in alc.

USE: In microbial determination of niacin; in research on heredity, virus diseases, and cancer.

153. Adenosine. [58-61-7] 9- β -D-Ribofuranosyl-9H-purin-6-amine; 6-amino-9- β -D-ribofuranosyl-9H-purine; 9- β -D-ribofuranosidoadenine; adenine riboside; Adenocard; Adenocor; Adenoscan. $C_{10}H_{13}N_5O_4$; mol wt 267.24. C 44.94%, H 4.90%, N 26.21%, O 23.95%. Nucleoside; widely distributed in nature. From yeast nucleic acid: Levene and Bass, *Nucleic Acids* (New York, 1931) p 163. Structure: Levene, Tipson, *J. Biol. Chem.* **94**,



0419
AA 8569987

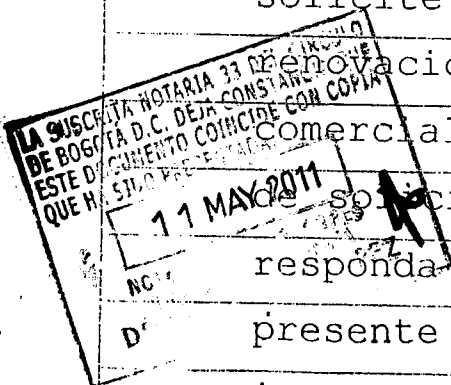
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA N°. 2 1 8 2
- - DOS MIL CIENTO OCHENTA Y DOS - -
FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRES (23),

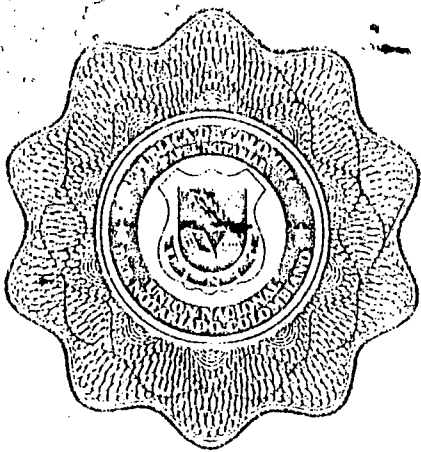
DE AGOSTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEL DOS MIL DOS (2002).									
ACTOS: PODER GENERAL.									
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ.									
A: TITO NOE PARRA MURILLO.									
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL, DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, 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:-									
COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado de ciudadanía número 17.125.100 manifestó:-									
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal 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, constituida mediante escritura pública número mil cuatrocientos treinta y cuatro (1434) de la Notaria Cuarta (4ª) de Cali del veintinueve (29) de septiembre de mil novecientos cincuenta y ocho (1958), 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									

LA ESCRITURA PUBLICA N.º 2182 DE BOGOTÁ D.C. DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. DE LA NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-
7-1 MAY 2011
NOTARIA TRINIDAD DIANA BEATRIZ LOPEZ

instrumento, concede **PODER GENERAL**, amplio y suficiente a **TITO NOE PARRA MURILLO**, mayor de edad, soltero, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.579.680 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la T.P. No. 71168 del C.S.J., domiciliado en Bogotá D.C., República de Colombia, con dirección en Diagonal 107 # 36 - 45 de la misma ciudad, como su representante con poder general 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, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contenciosos - administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: - - - - -

a) En cuanto a marcas, lemas, enseñas comerciales, depósito de nombres comerciales, diseños industriales y modelos de utilidad, patentes de invención y derechos de autor para que solicite su registro o depósito, lleve los procesos respectivos hasta su culminación, haga solicitudes, solicite traspasos, cesiones, modificaciones o correcciones, solicite prórrogas, preste caución, solicite renovaciones, inscriba afectaciones, acuerdo Comercialización y licencias de uso, desista solicitudes, presente derechos de petición, responda cualquier requerimiento o auto, presente recursos, presente demandas, intervenga en procesos administrativos y jurisdiccionales, asista audiencias, presente





AA 8569988

y solicite pruebas, conteste demandas, proteja en general los derechos y prioridades, formule observaciones, presente acciones de oposición, de cancelación,

de nulidad, de medidas cautelares, y en general intervenga en procesos civiles, penales, administrativos o contenciosos - administrativos relacionados con estos derechos u otros de similar naturaleza, que promueva LAFRANCOL S.A., o se promuevan contra esta; - - - - -

b) 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. y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transigir, desistirse, admitir los hechos del proceso, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos, de todos los asuntos antes mencionados que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio, los Tribunales Contencioso Administrativos, Consejo de Estado y jurisdicción penal, civil o comercial. - - - - -

NOTA. Manifiesto que de la veracidad de las declaraciones y autenticidad de los documentos anexos en éste instrumento público sólo responde la parte compareciente. - - - - -

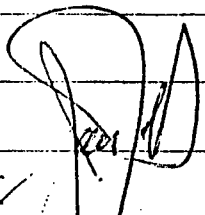
OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

LA SUSCRITA NOTARIA DE BOGOTÁ D.C. DE LA OFICINA DE BOGOTÁ D.C. CONDESA CONSTANCIA QUE ESTE DOCUMENTO COINCIDE CON COPIA QUE HA SIDO PRESENTADA CON COPIA
11 MAY 2011
NOTARIA FISCAL
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
DIANA DE LOS RÍOS
LOPEZ

DIANA DE LOS RÍOS LOPEZ
NOTARIA
BOGOTÁ D.C.

instrumento Público por el compareciente y advertido de la formalidad de su contenido, dentro del término legal, lo halló conforme con sus intenciones y lo aprobó en todas sus partes y firmó junto con la Suscrita Notaria quien da fe y lo autoriza. - - - - - Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números. AA 8569987, 8569988.

DERECHOS NOTARIALES: \$46.800.000 SEGUN RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.


JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. N°.
TEL. N°.
LAFRANCOL S.A.
NIT. -


DIANA BEATRIZ LOPEZ


NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.
Copia de su original que se expide conforme al artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en 02 ejemplares con destino a Interesado
DERECHOS: Dcto. 1772/79
Suscrita de Bogotá D. C. 20 ENE. 2004

LA SUSCRITA NOTARIA 33 DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ D.C. DEJA CONSTANCIA QUE ESTE DOCUMENTO COINCIDE CON COPIA QUE HA SIDO PRESENTADA
11 MAY 2011
REPUBLICA DE COLOMBIA
33
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA

**REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION
EL SUSCRITO SECRETARIO DE LACAMARA DE COMERCIO DE CALI**

CERTIFICA

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
SIGLA : LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84
CIUDAD: CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : lafrancolsa@lafrancol.co
DIRECCION WEB : www.lafrancol.com
AFILIADO

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

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

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3672 DEL 24 DE AGOSTO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 27 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NRO. 9876 DEL LIBRO IX , CAMBIO SU NOMBRE DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. . POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. SIGLA: LAFRANCOL S.A. .

CERTIFICA

REFORMAS DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	19467	
E.P. 2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	20089	
E.P. 1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	24528	
E.P. 1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	26360	
E.P. 2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	26717	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	28406	
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/02/1966	31039	
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/04/1968	35711	
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	16/01/1973	2975	IX
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	13/06/1973	4337	IX
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5994	IX
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5995	IX
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1974	10887	IX
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/02/1978	25355	IX
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA CUARTA DE CALI	19/09/1979	34204	IX
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA NOVENA DE CALI	19/12/1984	73088	IX
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	03/06/1985	76917	IX
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	08/07/1986	85997	IX
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	24/12/1987	3508	IX
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/12/1988	13847	IX
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/09/1989	21508	IX
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/08/1990	31708	IX
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI	23/01/1996	557	IX
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999	7911	IX
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004	13371	IX
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/01/2007	625	IX
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/02/2008	1880	IX
E.P. 1907	11/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/05/2009	5950	IX

E.P. 3672	24/08/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI	27/08/2009 9876	IX
ACT 116	04/03/2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA	11/05/2010 5470	IX
E.P. 4421	21/10/2010 NOTARIA TERCERA DE CALI	26/10/2010 12622	IX

CERTIFICA

QUE POR ACTA NRO. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 11 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NRO. 5470 DE LIBRO IX, SE TRANSFORMO DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. SIGLA: LAFRANCOL S.A. POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. SIGLA: LAFRANCOL S.A.S.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2339 DEL 10 DE JUNIO DE 2010 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NRO. 7070 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO LA RESOLUCION DE LA TRANSFORMACION DE SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA A SOCIEDAD ANONIMA.

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA COMPAÑIA SE CONSTITUYE CON EL OBJETO DE: 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, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLOGICOS REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES, DE PERFUMERIA, DISPOSITIVOS MEDICOS Y AFINES. B) REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. E) IMPORTAR CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS O A GRANEL. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES 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 O NO LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA

LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS PRINCIPALES: 1) LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) LA JUNTA DIRECTIVA; 3) LOS REPRESENTANTES LEGALES. .

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS ENTRE OTRAS:

A) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACION A LA SOCIEDAD. B) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; C) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; D) DECRETAR LA PRORROGA DEL TERMINO DE DURACION DE LA SOCIEDAD; E) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; F) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACION ESTATUTARIA; G) DISPONER LA ESCISION, FUSION O TRANSFORMACION DE LA SOCIEDAD; H) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; M) AUTORIZAR LA READQUISICION DE ACCIONES POR PARTE DE LA COMPAÑIA, TOMADAS DE LAS RESERVAS QUE PARA TAL EFECTO SE CONSTITUYEN O DE LAS UTILIDADES LIQUIDAS, SIEMPRE QUE LAS ACCIONES SE ENCUENTREN LIBERADAS Y DETERMINAR, CON ARREGLO A LA LEY, LA DESTINACION POSTERIOR QUE DEBERA DARSELE A ESAS ACCIONES; S) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACION Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS.

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA

GENERAL DE ACCIONISTAS. SUS SUPLENTE SERAN NUMERICOS.

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA ENTRE OTRAS:

- A) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A REUNIONES ORDINARIAS Y EXTRAORDINARIAS, SIEMPRE QUE LO EXIJAN LAS NECESIDADES IMPREVISTAS O URGENTES DE LA SOCIEDAD O LO SOLICITEN ACCIONISTAS QUE REPRESENTEN NO MENOS DEL VEINTE Y CINCO POR CIENTO (25%) DE LAS ACCIONES SUSCRITAS Y PAGADAS;
- B) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, SEÑALAR SUS FUNCIONES, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD, EXCEPTO AQUELLOS CUYO NOMBRAMIENTO O REMOCIÓN CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A LAS PERSONAS QUE DEBEN CORRESPONDERLOS O LOS DESEMPEÑEN.
- C) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA.
- E) CONSIDERAR Y ANALIZAR LOS BALANCES DE PRUEBA, LO MISMO QUE APROBAR PREVIAMENTE A LA CELEBRACIÓN DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, LOS BALANCES DE PRUEBA, Y APROBAR PREVIAMENTE EL BALANCE GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, EL INFORME DE LA ADMINISTRACIÓN Y EL PROYECTO SOBRE DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES O CANCELACIÓN DE PÉRDIDAS QUE SE PROPONDRÁN A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SUS REUNIONES ORDINARIAS. PRESENTAR, CONJUNTAMENTE CON EL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS LOS BALANCES, CUENTAS E INVENTARIOS DE LA COMPAÑÍA Y PROPONER LA DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES.
- F) FIJAR Y REGLAMENTAR CUANDO LO ESTIME CONVENIENTE EL PAGO DE INTERESES SOBRE LOS DIVIDENDOS EXIGIBLES NO COBRADOS POR LOS ACCIONISTAS.
- G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE CON EL CARÁCTER DE RESERVA DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA EL APROVECHAMIENTO DE INCENTIVOS ESTABLECIDOS POR LAS LEYES FISCALES.
- H) AUTORIZAR POR VÍA GENERAL, LIBERALIDADES, BENEFICIOS O PRESTACIONES DE CARÁCTER EXTRALEGAL A FAVOR DEL PERSONAL DE LA SOCIEDAD.
- I) DECIDIR EN CASO DE MORA DE UN ACCIONISTA, PARA EL PAGO DE INSTALAMENTOS PENDIENTES SOBRE ACCIONES QUE HUBIERE SUSCRITO, EL ARBITRIO DE INDEMNIZACIÓN QUE DEBA EMPLEARSE POR EL PRESIDENTE EJECUTIVO, ENTRE LOS VARIOS AUTORIZADOS POR LA LEY;
- J) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA EN LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACION EMPRESARIAL.
- Q) CREAR LOS COMITÉS QUE ESTIME CONVENIENTES PARA ASESORAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO Y REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD EN DETERMINADOS ASUNTOS, FIJARLES SUS FUNCIONES Y SEÑALAR LA REMUNERACIÓN DE SUS MIEMBROS;
- R) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIÓNES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.
- S) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES.
- T) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES.
- U) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE

LA CUANTÍA PREVISTA PARA LA REALIZACIÓN DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA.

V) SOBRE LAS BASES QUE SEÑALE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, REGLAMENTAR LA EMISIÓN Y SUSCRIPCIÓN DE BONOS.

W) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS.

BB) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES.

CC) AUTORIZAR LA ENAJENACIÓN A CUALQUIER TITULO RELACIONADA CON MAQUINARIA INDUSTRIAL, TERRENOS, EDIFICIOS E INTANGIBLES Y APROBAR DONACIONES. IGUALMENTE AUTORIZARÁ LA CONSTITUCIÓN DE GARANTÍAS HIPOTECARIAS, PRENDARIAS O DE CUALQUIER OTRA ÍNDOLE SOBRE DICHSO ACTIVOS.

DD) EMITIR ACCIONES DEL CAPITAL AUTORIZADO POR SUSCRIBIR.

REPRESENTACION LEGAL. ADMINISTRACION. LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD

ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA DELEGAN EN EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, ASI COMO LA

ASÍ COMO LA GESTIÓN Y EJECUCIÓN DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD, SERÁ DESIGNADO POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERÍODOS DE UN (1) AÑO, SIN PERJUICIO DE SU LIBRE REMOCIÓN Y REELECCIÓN INDEFINIDA.

EL PRESIDENTE Y VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA, SERÁ TAMBIÉN REPRESENTANTE LEGAL PRIMERO Y SEGUNDO DE LA SOCIEDAD. LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DE REPRESENTANTES LEGALES, DE ESTOS CARGOS Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS SIN LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS.

EL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTE LEGAL, SERÁN REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD QUIENES SON ELEGIDOS POR LA JUNTA DIRECTIVA CON SUS LIMITACIONES EN SUS FUNCIONES. .

LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DEL CUARTO REPRESENTANTE LEGAL, Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS CON SUJECCIÓN A LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS PARA EL PRESIDENTE EJECUTIVO QUIEN ES EL TERCER REPRESENTANTE LEGAL.

EXISTIRÁ UN QUINTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD QUE TENDRÁ LIMITACIÓN EN SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SUJECCIÓN A LAS ÓRDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA. ADEMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: A) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y

ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMLV); OBTENER CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS NO SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y CONTRATAR OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES PREVIA APROBACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. D) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. E) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. F) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS. G) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. I) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. J) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. K) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES. L) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO NO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LÍMITE DEL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. M) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIÓNES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS, EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. N) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

REVISOR FISCAL. LA DESIGNACIÓN DEL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE CORRESPONDE A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y SERÁ ELEGIDO POR LA MAYORÍA ABSOLUTA DE LOS ACCIONISTAS PRESENTES.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA
INSCRIPCIÓN: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5472 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y REPRESENTANTE LEGAL
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

PRESIDENTE EJECUTIVO - TERCER REPRESENTANTE LEGAL
JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ
C.C.19455622

CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
ROBERTO MAURICE VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

QUINTO REPRESENTANTE LEGAL
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5471 DEL LIBRO IX

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 118 DEL 29 DE JUNIO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9529 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL FIRMA
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA



NIT.860005813-4

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE AGOSTO DE 2010
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9530 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
LEANDRO FELIPE PAZ AGELVIS
C.C.14700811

REVISOR FISCAL SUPLENTE
HEYMAN ANTONIO GIL BALCAZAR
C.C.16796791

CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$20,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 2,000,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL SUSCRITO: \$16,466,752,380
NUMERO DE ACCIONES: 1,646,675,238
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL PAGADO: \$16,466,752,380
NUMERO DE ACCIONES: 1,646,675,238
VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE DICIEMBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 28 DE DICIEMBRE DE 2009 BAJO EL NRO. 14869 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES BRITÁNICAS
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES

CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT: 890301463-8
DOMICILIO: CALI VALLE
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES.

PRESUPUESTO DE CONTROL: POSEE PARTICIPACIÓN ACCIONARIA MAYOR AL 50% A PARTIR DEL 10 DE NOVIEMBRE DE 2009.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004
INSCRIPCIÓN: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005
INSCRIPCIÓN: 06 DE MAYO DE 2005 No. 4983 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE JUNIO DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE JUNIO DE 2006 No. 7526 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE NOVIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 28 DE NOVIEMBRE DE 2006 No. 13380 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2006 No. 14301 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2007
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2007 No. 13604 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE OCTUBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 22 DE OCTUBRE DE 2009 No. 12216 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 23 DE FEBRERO DE 2010
INSCRIPCIÓN: 25 DE FEBRERO DE 2010 No. 2203 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 27 DE ABRIL DE 2010
INSCRIPCIÓN: 28 DE ABRIL DE 2010 NRO. 4911 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JUNIO DE 2010
INSCRIPCION: 17 DE JUNIO DE 2010 NRO. 7195 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE AGOSTO DE 2010
INSCRIPCION: 07 DE SEPTIEMBRE DE 2010 BAJO EL NRO. 10541 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NIT. 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

ACTIVIDAD: A) LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PUEDE LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES 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.

SUBORDINADA

AMERICAN GENERICS S A S

NIT. 800223214-9

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD: DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.

NIT. 815003912-2

DOMICILIO: PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES CONSISTEN EN LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASÍ COMO DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACENAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA.

SUBORDINADA

LAFRANCOL PERÚ S.A

DOMICILIO:LIMA

NACIONALIDAD:PERU

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT. 800097402-6

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO:ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD S A S

NIT. 890312050-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:PRODUCCIÓN, FABRICACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO HUMANO Y LA COMERCIALIZACIÓN DE TODA CLASE DE MERCANCÍAS POR CUENTA PROPIA O EN NOMBRE DE TERCEROS.

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES DE CONSUMO HUMANO.

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.
DOMICILIO:SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA
NACIONALIDAD:REPÚBLICA DOMINICANA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.
ACTIVIDAD:FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN OCTUBRE DE 2009.

ACTIVIDAD: DEDICARSE A LA FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN, EMPAQUE, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN, COMPRAVENTA, IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN Y/O REPRESENTACIÓN DE TODO TIPO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, COSMÉTICOS, ALIMENTICIOS, DIETÉTICOS Y BAJOS EN CALORÍAS, VETERINARIOS, APARATOS E INSTRUMENTOS QUIRÚRGICOS, MÉDICOS, DENTALES Y VETERINARIOS. PODRÁ ADQUIRIR ACCIONES, PARTICIPACIONES O CUOTAS SOCIALES DE CUALQUIER CLASE DE COMPAÑÍA, SEA NACIONAL O EXTRANJERA, PUDIENDO INTERVENIR EN LA FUNDACIÓN O AUMENTO DE CAPITAL DE OTRAS SOCIEDADES QUE TENGAN OBJETIVOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRÁ CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO O EN ASOCIACIÓN TODA CLASE DE PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCIÓN, EMPAQUE, PROCESAMIENTO O CUALQUIER OTRA FORMA PARA LA COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL O ANIMAL.

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN ENERO DE 2010 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN ENERO DE 2010.

ACTIVIDAD: EL OBJETO PRINCIPAL DE LA SOCIEDAD ES EL DESARROLLO, FABRICACIÓN O PRODUCCIÓN, DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE TERCEROS EN CUALQUIER MODALIDAD NEGOCIAL, LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN, NACIONAL O INTERNACIONAL, DE TODA CLASE DE ARTÍCULOS DE GÉNERO FARMACÉUTICO, ESPECÍFICAMENTE DE MEDICAMENTOS ESA ACTIVIDAD PRINCIPAL CONLLEVA LA HABILITACIÓN PARA DESARROLLAR TODA OTRA CONEXA O NECESARIA, INCLUYENDO DE MANERA ESPECIAL PERO NO LIMITATIVA, LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, EL DESARROLLO DE PRODUCTOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS, EQUIPOS MÉDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y EN GENERAL, TODO AQUELLO VINCULADO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD HUMANA.

PODRÁ EFECTUAR LA INVERSIÓN EN BIENES INMUEBLES, URBANOS O RURALES Y LA ADQUISICIÓN, ADMINISTRACIÓN, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACIÓN DE LOS MISMOS. LA INVERSIÓN DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSÁTILES Y PARTES DE INTERÉS EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASÍ COMO LA NEGOCIACIÓN DE TODA CLASE DE DERECHOS DE CRÉDITO.

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL
NRO.369809-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734908-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734911-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734913-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2011

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE MARZO DE 2011

CERTIFICA

QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

CERTIFICA

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.
LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

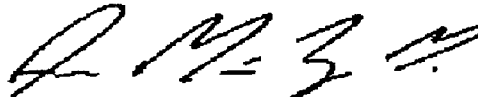
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION

TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 06 DIAS DEL MES DE MAYO

DEL AÑO 2011 HORA: 04:40:18 PM

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



Oficio N°: **10267**

Reda Ricaurte.
Ja

O: Radicación PCT N° 09-136460
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 440
 Folios 006

fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Tito Parra Muxillo, en su calidad de apoderado de LAFRANCOL S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 24 JUN. 2011.

2020103/202021 