



No. 10-014720-00003-0000

Fecha: 2011-05-19 15:10:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 400 QPOSIOBSERVTER Folios: 20

FORMULARIO ÚNICO

1 OPOSICIÓN A SOLICITUD DE: <table border="0"> <tr> <td>☒ Patente de Invención</td> <td>☐ Marca Colectiva</td> </tr> <tr> <td>☐ Patente de Modelo de Utilidad</td> <td>☐ Marca de Certificación</td> </tr> <tr> <td>☐ Diseño Industrial</td> <td>☐ Lema Comercial</td> </tr> <tr> <td>☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados</td> <td>☐ Marcas de Productos o Servicios</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ Denominación de Origen</td> </tr> </table>			☒ 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
☒ 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: 10-014720 Solicitante: ALMIRALL S.A. Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Título de la nueva creación o denominación del signo: NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO AZABIFENILAMINO BENZOICO Gaceta: No. 625 DE 21/FEB/2011 N.P. 1357											
3 OPOSICIÓN PRESENTADA POR: <table border="1"> <tr> <td rowspan="4">OPOSITOR</td> <td>Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCO S.A.</td> <td rowspan="4"> IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número: 390.301.453-0 </td> </tr> <tr> <td>Dirección: CRA. 1 # 46-84</td> </tr> <tr> <td>Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE</td> </tr> <tr> <td>Lugar de Constitución: CALI - VALLE</td> </tr> <tr> <td></td> <td> Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790 E-mail: </td> <td></td> </tr> </table>			OPOSITOR	Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCO S.A.	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número: 390.301.453-0	Dirección: CRA. 1 # 46-84	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE	Lugar de Constitución: CALI - VALLE		Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790 E-mail:		
OPOSITOR	Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCO S.A.	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número: 390.301.453-0										
	Dirección: CRA. 1 # 46-84											
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE											
	Lugar de Constitución: CALI - VALLE											
	Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790 E-mail:											
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">REPRESENTANTE O APODERADO</td> <td>Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO</td> <td rowspan="4"> IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.579.680 T.P. 71.168 </td> </tr> <tr> <td>Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA</td> </tr> <tr> <td>Teléfono: 7422525 Fax: 7424082</td> </tr> <tr> <td>E-mail:</td> </tr> </table>			REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.579.680 T.P. 71.168	Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA	Teléfono: 7422525 Fax: 7424082	E-mail:				
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.579.680 T.P. 71.168										
	Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA											
	Teléfono: 7422525 Fax: 7424082											
	E-mail:											
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. 11-0047460 Fecha 18-may-11												

TOTAL 20

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

- ☒ Comprobante de pago de la tasa. Rad. No. 10-005483 14/JUL/2010
- ☒ Poderes, si fuera el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acreditan el legítimo interés, si fueré el caso.
- ☐ Documento que acreditan la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☐ Tasa de próroga
- ☒ Copias para traslado.

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 - 0047460

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

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFFRANCOL S.A.

III 890.301.463

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	87995320	17/05/2011	4.256.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CAUS. FENOTIPICO	CONCEPTO	VR UNITARIO	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. 10-014720- -00003-0000

Fecha: 2011-05-19 15:10:58 Dep: 2020 DIR NI IFV ASCR
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 20

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

REF: Expediente: 10-014720

TÍTULO SOLICITADO: NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO
AZABIFENILAMINO BENZÓICO.

PUBLICACIÓN: GACETA 625 del 21 de febrero de 2011, N° de
publicación 1357.

SOLICITANTE: ALMIRALL S.A.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

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 10-014720, 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 y combinaciones farmacéuticas que comprenden derivados de ácido azabifenilaminobenzóico, sus procedimientos de preparación y su uso en terapia como inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenada (DHODH), 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 y combinaciones 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 y combinaciones 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 Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Tacrolimus, Rituximab, 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 Etanercept 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 9406476 y US 5605690** (Años 1994 y 1997) respectivamente. Por su parte, Infliximab obtuvo beneficio patentario concedido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, **No. WO 9216553** (Año 1992). Así mismo, valga mencionar que la molécula Adalimumab ostenta beneficios patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 9729131 y US 6090382** (Años 1997 y 2000) respectivamente. Igualmente, es imprescindible manifestar que el principio activo Tacrolimus obtuvo beneficio patentario concedido por la Oficina Europea de Patentes, **No. EP 184162** (Año 1986). Por último, valga señalar que la molécula Rituximab obtuvo beneficios patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 9411026 y US 5763137** (Años 1994 y 1998) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en terapia como inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenada 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 y combinaciones 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 combinaciones, las cuales no se consideran invenciones. En este sentido, 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, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Por lo tanto, 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 637. (ETANERCEPT)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 863. (INFLIXIMAB)
3. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 26-27. (ADALIMUMAB)
4. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1550. (TACROLIMUS)

5. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1422. (RITUXIMAB)

VI. ANEXOS

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

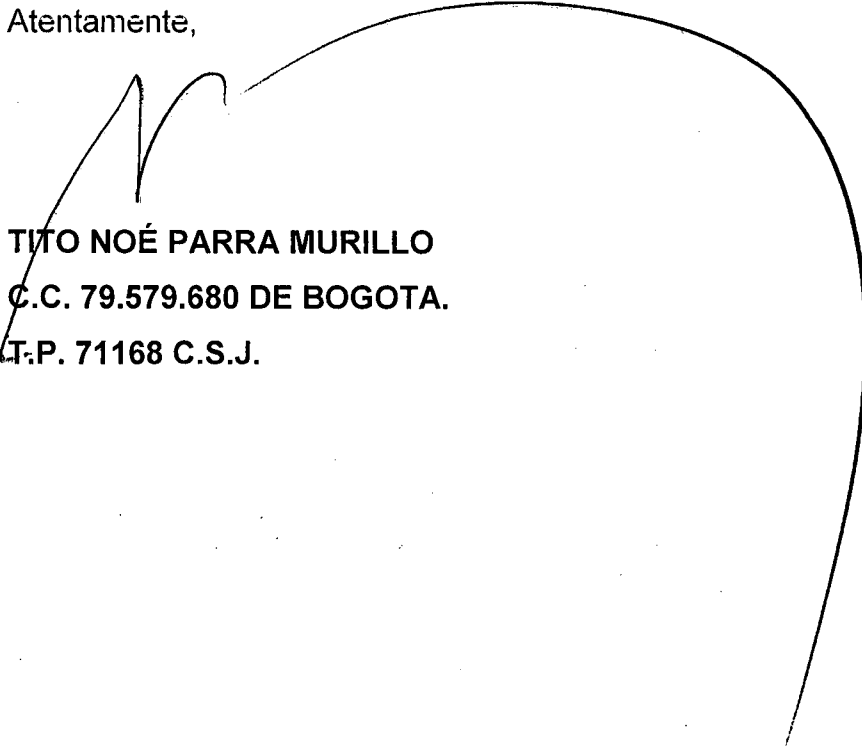
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

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,

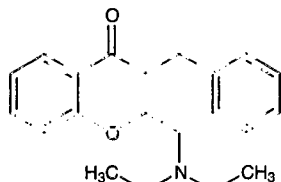


TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTÁ.
C.P. 71168 C.S.J.

One gram dissolves in 1.5 ml water, 8.0 ml alcohol. Aq soln is very stable.

THERAP CAT: Bronchodilator.

3710. Etafenone. [90-54-0] 1-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]phenyl]-3-phenyl-1-propanone; 2'-[2-(diethylamino)ethoxy]-3-phenylpropiphenone; α -(diethylaminoethoxy)- β -phenylpropiphenone; 2'-(β -diethylaminoethoxy)-3-phenylpropiphenone; β -phenyl- α -(diethylaminoethoxy)propiphenone; LG-11457. $C_{21}H_{27}NO_2$; mol wt 325.44. C 77.50%, H 8.36%, N 4.30%, O 9.83%. Prepn: G. DiPaco, S. C. Tauro, *Ann. Chim. (Rome)* **48**, 1215 (1958); *idem*, *DE 1265758* (1968 to Guidotti), *C.A.* **69**, 58950a (1968). Toxicity data: H.-J. Hapke, W. Sterner, *Arzneim.-Forsch.* **19**, 1664 (1969). Series of articles on pharmacology, toxicology, metabolism: *ibid.* 1664-1681.

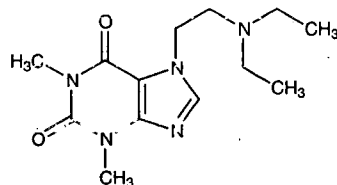


Liquid, bp₃₀ 264-268°.

Hydrochloride. Etafenone; Azamedol; Baracor; Corodilan; Dialcor; Pagano-Cor; Felicor. $C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl$; mol wt 361.91. Crystals, mp 129-130°. LD₅₀ in rats (mg/kg): 716 orally; 20.8 i.v. (Hapke, Sterne).

THERAP CAT: Vasodilator (coronary).

3711. Etamiphyllin. [314-35-2] 7-[2-(Diethylamino)ethyl]-3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione; 7-(2-diethylaminoethyl)theophylline; 7-(2-diethylaminoethyl)-1,3-dimethylxanthine; 1,3-dimethyl-7-(2-diethylaminoethyl)xanthine; diethylamiphylline; etamiphylline. $C_{15}H_{21}N_5O_2$; mol wt 279.34. C 55.90%, H 7.58%, N 25.07%, O 11.46%. Prepn: Quesvauviller *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **31**, 532 (1946); Mouccalli *et al.*, *GB 669070* (1952); Klotz, *Arch. Pharm.* **288**, 301 (1955). Toxicity data on combinations: Baettig, *Arzneim.-Forsch.* **21**, 354 (1971). Pharmacokinetics, metabolism, and urinary detern in camels: M. Elghazali *et al.*, *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **25**, 43 (2002); GC/MS and LC/MS detern in greyhound urine: M. C. Dumasia, P. Teale, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **36**, 1085 (2005).



Waxy solid, mp 75°. Very sol in water, acetone; slightly sol in ethanol, ether.

Hydrochloride. [17140-62-0] Soluflina. $C_{15}H_{21}N_5O_2 \cdot HCl$. Crystals, mp 239-241°. Very sol in water, forms stable neutral soln.

Camphorsulfonate. [19326-39-5] Etamiphylline camcylate; Millephylline. $C_{23}H_{37}N_5O_6S$; mol wt 511.63. Crystals, mp 174°.

THERAP CAT: Bronchodilator.

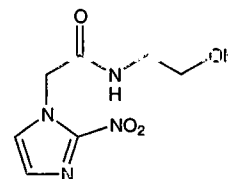
THERAP CAT (VET): Bronchodilator.

3712. Etanercept. [185243-69-0] 1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-457-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment); human tumor necrosis factor receptor p75 Fc fusion protein; TNFR:Fc; Enbrel. Recombinant protein consisting of the human soluble TNF receptor p75 linked to the Fc portion of human immunoglobulin G₁. Dimerizes via the cysteine residues in the Fc fragment to form an immunoglobulin-like structure. Inhibits the biological effects of tumor necrosis factor, *q.v.* Description of prep and medicinal use: C. A. Smith, C. A. Jacobs, *WO 9406476*; *idem*, *US 5605690* (1994, 1997 both to Immunex). Clinical pharmacokinetics: H. Lee *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **73**, 348 (2003). Clinical trial as monotherapy in plaque psoriasis: C. L. Leonardi *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **349**, 2014 (2003). Review of clinical experience in rheumatoid and psoriatic arthritis: B. Goffe, J. C. Cather, *J. Am. Acad. Dermatol.* **49**, 5105-

5111 (2003); S. Nanda, J. M. Bathon, *Expert Opin. Pharmacother.* **5**, 1175-1186 (2004).

THERAP CAT: Anti-inflammatory; antipsoriatic.

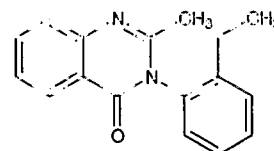
3713. Etanidazole. [22662-01-5] *N*-(2-Hydroxyethyl)-2-nitro-1H-imidazole-1-acetamide; EUP-453; NSC-301467; SF-2508; Radinyl. $C_7H_{10}N_2O_3$; mol wt 214.18. C 39.25%, H 4.71%, N 26.16%, O 29.88%. Oxygen-mimetic which renders hypoxic cells sensitive to chemo- and radiotherapy. Prepn: A. G. Beaman *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, 520. See also: W. W. Lee *et al.*, *US 4371540* (1983 to U.S. Sec'y Health Human Serv.). Pharmacology: J. M. Brown *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**, 695 (1981). HPLC detern in biological materials: P. Ward, P. Workman, *J. Chromatogr.* **420**, 223 (1987). Clinical pharmacokinetics and efficacy in radiation therapy: T. H. Wacerman *et al.*, *Radiother. Oncol.* **20**, Suppl. 1, 129 (1991). Evaluation in combination with alkylating agents: L. N. Shulman *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **29**, 545 (1994).



Crystals from ethanol, mp 162-163° (Beaman); also reported as white powder from ethyl acetate + methanol, mp 164.5-165° (Lee). Partition coefficient (octanol/water): 0.046. uv max (isopropanol): 313 nm (ϵ 7300). Soly in isotonic saline: 200 mg/ml.

THERAP CAT: Amineoplastic adjunct (radiocensitizer).

3714. Etaqualone. [7432-25-9] 3-(2-Ethylphenyl)-2-methyl-4(3H)-quinazolinone; 2-methyl-3-(α -ethylphenyl)-4-quinazolinone; ethinazone; Aolan. $C_{17}H_{15}N_2O$; mol wt 264.32. C 77.25%, H 6.10%, N 10.60%, O 6.05%. Prep by condensation of *N*-acetylthranilic acid and 2-ethylaniline with $POCl_3$: *BE 615282* (1962 to F. Beiersdorf AG), *C.A.* **58**, 13971ef (1963). Structure-activity studies: Farmer *et al.*, *J. Med. Chem.* **12**, 133 (1969).

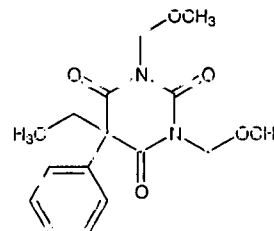


mp 81°.

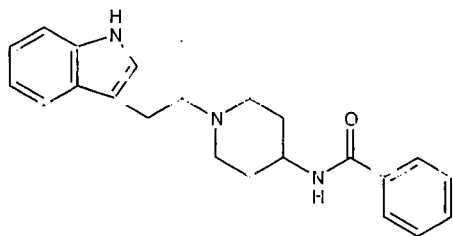
Hydrochloride. $C_{17}H_{15}N_2O \cdot HCl$. mp 247°.

THERAP CAT: Sedative, hypnotic.

3715. Eterobarb. [27511-99-5] 5-Ethyl-1,3-bis(methoxymethyl)-5-phenyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione; 5-ethyl-1,3-bis(methoxymethyl)-5-phenylbarbituric acid; *N,N'*-dimethoxymethylphenobarbital; eterobarbital; Ez-12-095; Antilon. $C_{13}H_{20}N_2O_6$; mol wt 320.34. C 59.99%, H 6.29%, N 8.74%, O 24.97%. Alkoxyethyl deriv of phenobarbital, *q.v.*, reported to have little or no hypnotic activity. Prepn: C. M. Samour, J. A. Vita, *DE 1939987*; J. A. Vita, *US 3595862* (1970, 1971 both to Kendall); C. M. Samour *et al.*, *J. Med. Chem.* **14**, 127 (1971); J. Gal, *J. Pharm. Sci.* **68**, 1562 (1979). Spectrophotographic and polarographic analysis: M. Fomer *et al.*, *Anal. Chim. Acta* **88**, 261 (1977). Pharmacologic study: J. A. Vida, M. L. Hacker, *J. Med. Chem.* **16**, 602 (1973). Metabolism: M. A. Goldberg *et al.*, *Ann. Neurol.* **5**, 121 (1979). Efficacy in febrile convulsions: P. M. Julien, G. G. Fowler, *Neuropharmacology* **16**, 719 (1977).



potium on pharmacology and clinical studies: *Er. J. Clin. Pharmacol.* **12**, Suppl. 1, 13-1403 (1981). Review of pharmacology, therapeutic efficacy: B. Holmes, E. M. Sorlin, *Drugs* **31**, 467-499 (1986).



Crystals from ethanol, mp 208-210°.

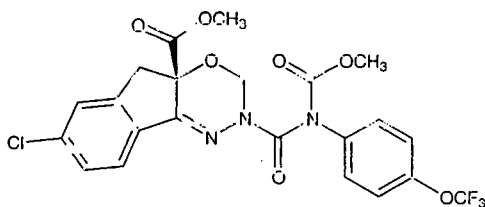
Hydrochloride. [38821-52-2] Baraol; Doralece; Vidora; Wydora; Wypresin. $C_{22}H_{25}N_3O \cdot HCl$; mol wt 383.91. Crystals, mp 230-232°. Recryst from isopropanol gives different crystals, mp 258-260°.

Therap Cat: Antihypertensive.

4970. Indospicine. [16377-00-7] (2S)-2,7-Diamino-7-iminoheptanoic acid; L-6-amidinonorleucine; L-2-amino-6-amidinoheptanoic acid; L- α -amino- β -amidinocaproic acid. $C_7H_{13}N_3O_2$; mol wt 173.21. C 48.54%, H 8.73%, N 24.26%, O 18.47%. $H_2-N-C=NH(CH_2)_4CH(NH_2)COOH$. Teratogenic and hepatotoxic factor found in extracts of *Indigofera spicata* Forsk (*Indigofera endecaphylla* Jacq.), *Leguminosae*. Isola: Hegarty, Pound, *Nature* **217**, 354 (1968). Isola, structure and biological studies: *idem*, *Aust. J. Biol. Sci.* **23**, 831 (1970). Total synthesis: Culvenor *et al.*, *Aust. J. Chem.* **24**, 371 (1971). Review: Hegarty, *Australas. J. Dermatol.* **14**, 35-38 (1973).

Monohydrochloride monohydrate. $C_7H_{15}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Needle-like crystals from aq ethanol, mp 131-134°. [α]_D²⁵ +18° (c = 1.1 in 5N HCl).

4971. Indoxacarb. [173584-44-6] (4a5)-7-Chloro-2,5-dihydro-2-[[[(methoxycarbonyl)[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]indeno[1,2-a][1,3,4]oxadiazine-4a(3H)-carboxylic acid methyl ester; DPX-111128; Steward. $C_{22}H_{17}ClF_3N_3O_7$; mol wt 527.83. C 50.06%, H 3.25%, Cl 6.72%, F 10.80%, N 17.96%, O 21.22%. Oxadiazine pro-insecticide; bioactivated in lepidoptera to the decarbomethoxylated metabolite that inhibits neuronal sodium channels. Prepn: G. D. Annis *et al.*, *WO 9211249* (1992 to DuPont); *idem*, *US 5462938* (1995). Physical properties and field trials: H. H. Harder *et al.*, *Brighton Crop Prot. Conf. - Pestic. Dis.* **1996**, 449. Efficacy of *DPX-MP062*, a 3:1 mixture of active (S)- to inactive (R)-isomer: U. Pluschke *et al.*, *Pestic. Sci.* **54**, 85 (1998). Metabolism and mode of action: K. D. Wing *et al.*, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **37**, 91 (1998).



(RS)-Form. [144171-61-9] DPX-JW062. mp 140-141°. Partition coefficient (octanol/water): ~40000. Vapor pressure (20-25°): <10⁻⁵ Pa. Solubility (mg/l): water <0.5; 1-octanol 480; methanol 390; acetone 140000. LD₅₀ orally in rat: >5000 mg/kg; dermally in rabbit: >2000 mg/kg; LC₅₀ in rat by inhalation: >2 mg/l; LC₅₀ (96 hr) in bluegill sunfish, rainbow trout: >1.0, >0.5 mg/l (Harder).

Use: Insecticide.

4972. Infliximab. [170277-31-3] Anti-(human tumor necrosis factor) immunoglobulin G (human-mouse monoclonal α 2 heavy chain) duculfide with human-mouse monoclonal α 2 light chain, dimer; chimeric A2 antibody; α 2; Remicade. Chimeric monoclonal antibody that binds and neutralizes soluble and transmembrane tumor necrosis factor α (TNF α). Consists of constant

regions of human (Hu)IgG1: coupled to Fv region of a high-affinity neutralizing murine anti-HuTNF α antibody (A2). Prepn: J. Le *et al.*, *WO 9216553* (1992 to New York Univ.; Centocor); D. M. Knight *et al.*, *Mol. Immunol.* **30**, 1443 (1993). Pharmacology: S. A. Siegel *et al.*, *Cytokine* **7**, 15 (1995). Mechanism of action: B. J. Scallon *et al.*, *ibid.* **251**. Clinical study in rheumatoid arthritis: R. Maini *et al.*, *Lancet* **354**, 1932 (1999); in psoriasis: U. Chaudhri *et al.*, *ibid.* **357**, 1842 (2001); in Crohn's disease: B. E. Sands *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **350**, 876 (2004). Review of use in early rheumatoid arthritis: R. C. Geleka, E. W. St. Clair, *Expert Opin. Biol. Ther.* **5**, 405-417 (2005); of use in Crohn's disease: M. Bewtra, G. R. Lichtenstein, *ibid.*, 589-599 (2005).

Therap Cat: Anti-inflammatory.

4973. Infusorial Earth. Siliceous earth; diatomaceous earth; fossil flour; Kieselguhr; Celite; Super-Cel. Siliceous frustules and fragments of various species of diatoms. See also Silicon Dioxide.

White to light gray to pale buff powder. Insol in water, acids, or dil alkalis. Capable of taking up and holding about four times its wt of water.

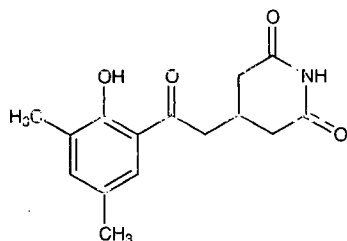
Use: Clarifying agent. Largely used as an absorbent for liquids and for dispensing fluid extracts in powder form; also in cataplasms and as constituent of and excipient for pill masses. Clarifying oils, varnishes; filtering liquids; manuf heat insulators; fire brick, and fire- and acid-proof packing materials; filler for paper, paint; adsorbent dynamite; in metal polishes; dentifrices; nail polishes; in chromatography.

4974. Inhibins. Gonadal polypeptide hormones produced by Sertoli cells in males and granulosa cells in females, which selectively inhibit the secretion of FSH, *q.v.* Dimer, mol wt 32,000 Da, isolated in two isoforms, inhibin A and inhibin B, which have the same α subunit linked to similar but distinct β subunits. Dimers of the β subunits have been isolated which stimulate the secretion of FSH, *see* activins. Name "inhibin" coined upon identification as a water-soluble, testicular factor with pituitary inhibitory activity: D. P. McCullagh, *Science* **76**, 19 (1932). Specific inhibition of FSH: H. F. Illinsfelder *et al.*, *J. Clin. Endocrinol.* **2**, 615 (1942); B. P. Seitchell, F. Jacks, *J. Endocrinol.* **62**, 675 (1974). Identification in ovarian follicular fluid: F. H. de Jong, P. M. Charpe, *Nature* **263**, 71 (1976); H. E. Schwartz, C. P. Channing, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 5721 (1977). Localization of production to Sertoli cells: A. Steinberger, E. Steinberger, *Endocrinology* **99**, 918 (1976); to granulosa cells: G. F. Erickson, A. J. W. Hsueh, *ibid.* **103**, 1950 (1978). Immunohistochemical confirmation of production sites: P. Cuevas *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **142**, 23 (1987). Identification of inhibin-like proteins from human seminal plasma: H. G. Seidah *et al.*, *FEBS Lett.* **175**, 349 (1984); C. H. Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 4041 (1985). Isolation of inhibin and higher mol wt precursors: K. Miyamoto *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **129**, 396 (1985). Purification and characterization of inhibins A and B: J. Rivier *et al.*, *ibid.* **133**, 120 (1985); N. Ling *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 7217 (1985). Each subunit is synthesized as a larger precursor molecule, then processed to the mature form. Complete amino acid sequence of mature form α , β_A and β_B subunits: A. J. Mason *et al.*, *Nature* **318**, 659 (1985); A. J. Mason *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **135**, 957 (1986). Demonstration of negative feedback mechanism between secretion of FSH and inhibin: S.-Y. Ying *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 4631 (1987). Proposed nomenclature: H. G. Burger, *J. Endocrinol.* **117**, 159 (1988). Approach to nonradiometric assays: R. Schwall *et al.*, *Prog. Clin. Biol. Res.* **285**, 205 (1988). Review of early bioassays: B. Hudson *et al.*, *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **26**, 17-29 (1979). Reviews of purification and physiology: C. P. Channing *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **178**, 339-361 (1985); F. H. de Jong, D. M. Robertson, *Mol. Cell. Endocrinol.* **42**, 93-103 (1985). Review of possible use as contraceptive: A. P. Sheth, S. E. Moodbidri, *Adv. Contracept.* **2**, 131-139 (1986); P. Franchimont, *Male Contraception: Advances and Future Prospects*, G. I. Zatuchni *et al.*, Eds. (Harper & Row, Philadelphia, 1986) pp 400-418. Reviews: F. H. de Jong, *Oxford Rev. Reprod. Biol.* **9**, 1-53 (1987); N. Ling *et al.*, *Vitam. Horm.* (New York) **44**, 1-46 (1988).

4975. Inosine. [58-63-9] Hypoxanthine riboside; 9- β -D-ribofuranosylhypoxanthine; hypoxanthosine; Inosic; Oxiamine; Ribonocine; Tropicardyl. $C_{10}H_{12}N_4O_5$; mol wt 268.23. C 44.78%,

dioxane, phenol; slightly sol in alcohol, acetic acid, acetone. Red soln with acetone, blue soln with pyridine. Practically insol in aq acid; sol in aq alkali with bright blue color.

143. Actiphenol. [526-02-3] 4-[2-(2-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl]-2,6-piperidinedione; 3-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)glutarimide; β -(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzoyl-methyl)glutarimide; C-73. $C_{17}H_{17}NO_5$; mol wt 275.30. C 65.44%, H 5.22%, N 5.09%, O 23.25%. Metabolic product found in culture filtrates of cycloheximide-producing actinomycetes (*Streptomyces albulus*): Highet, Prelog, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1523 (1959); Rao, *J. Org. Chem.* **25**, 661 (1960). Synthesis: Johnson, *ibid.* **27**, 2652 (1962). May be prep'd from cycloheximide: Highet, Prelog, *loc. cit.* Structure-activity studies: Ennis, *Biochem. Pharmacol.* **17**, 1197 (1968).

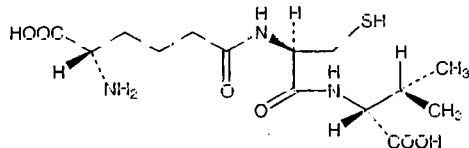


Fluffy needles from methylene chloride + methanol. mp 200-202°. Pure crystals are white or colorless. uv max: 262, 345 nm (ϵ 10870, 4550). Exhibits bright yellow fluorescence under u.v. Soluble in aqueous NaOH (forming bright yellow soln), in anhydrous alcohol, tetrahydrofuran. Insol in aq solns of sodium bicarbonate.

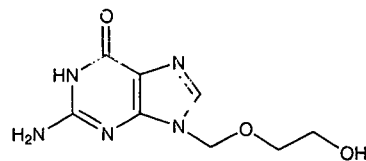
Acetate. $C_{17}H_{19}NO_5$. Crystals from methylene chloride + ether, mp 155.5°.

144. Activin. Polypeptide hormone, identified in ovarian follicular fluid, which selectively stimulates secretion of FSH, *q.v.* Dimer composed of β subunits of inhibin, *q.v.* (either β_A or β_B), mol wt 24,000 daltons. Isolation and characterization of the heterodimer, **activin AB**: H. Ling *et al.*, *Nature* **321**, 779 (1986); of the homodimer, **activin A**: W. Vale *et al.*, *ibid.* **776**; H. Ling *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **138**, 1129 (1986). Comparison of FSH stimulation with gonadotropin releasing hormone (LH-RH, *q.v.*): P. H. Schwall *et al.*, *ibid.* **151**, 1099 (1988). Approach to nonradiometric assays: P. H. Schwall *et al.*, *Prog. Clin. Biol. Res.* **285**, 205 (1988). Brief review of chemical properties and biological activity: S.-Y. Ying, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **186**, 253-264 (1987). Review: S. A. Pangas, T. K. Woodruff, *Trends Endocrinol. Metab.* **11**, 309-314 (2000).

145. ACV. [32467-88-2] *N*-[(5S)-5-Amino-5-carboxy-1-oxopentyl]-L-cysteinyl-D-valine; *N*-[*N*-(L-5-amino-5-carboxy-valeryl)-L-cysteinyl]-D-valine; 5-(L- α -aminoadipyl)-L-cysteinyl-D-valine. $C_{14}H_{23}N_3O_8$; mol wt 363.43. C 46.27%, H 5.93%, N 11.56%, O 26.41%, S 8.32%. Biosynthetic precursor of penicillins and cephalosporins. Isolated from mycelial extracts of *Penicillium chrysogenum*: H. E. V. Arnstein *et al.*, *Biochem. J.* **76**, 353 (1960); structure determined of tripeptide: H. E. V. Arnstein, D. Morris, *ibid.* **357**. Isolated from *Cephalosporium* sp., identification and optical configuration of constituent amino acids: P. B. Loder, E. P. Abraham, *ibid.* **123**, 471 (1971). Configuration of peptide from *P. chrysogenum*, identity with peptide from *Cephalosporium*: P. Adriaens *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **8**, 638 (1975). Synthesis of labelled tripeptide and role in penicillin biosynthesis: P. A. Fawcett *et al.*, *Biochem. J.* **157**, 651 (1976). Synthesis of ACV as the disulfide: S. Wolfe, M. G. Jokinen, *Can. J. Chem.* **57**, 1388 (1979). Cellfree conversion of ACV directly into isopenicillin N: J. O'Sullivan *et al.*, *Biochem. J.* **154**, 421 (1979); T. Konomi *et al.*, *ibid.* **427**. Confirmation by ^{13}C NMR: J. E. Baldwin *et al.*, *Chem. Commun.* **1980**, 1271. Reviews: D. J. Aberhart, *Tetrahedron* **33**, 1545-1559 (1977); E. P. Abraham, *Jpn. J. Antibiot.* **30**, Suppl., C1-S26 (1977); S. Wolfe *et al.*, *Science* **226**, 1386-1392 (1984).



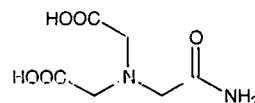
146. Acyclovir. [59277-89-3] 2-Amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6H-purin-6-one; acycloguanosine; 9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]guanine; BW-248U; Wellcome 248U; Aciclovir; Avirase; Cycloviran; Maynar; Virmen; Viruseen; Zoliparin; Zovir; Zovirax. $C_8H_{11}N_5O_5$; mol wt 225.20. C 42.67%, H 4.92%, N 31.10%, O 21.31%. Orally active acyclic nucleoside with inhibitory activity towards several herpes viruses. Prepn: H. J. Schaeffer, *DE 2539963*; *idem*, *US 4199574* (1976, 1980 to Wellcome). Convenient synthesis from guanine: H. Matsumoto *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 1153 (1988). Selectivity of action: G. B. Elion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 5716 (1977). Chemistry, antiviral activity, metabolism: H. J. Schaeffer *et al.*, *Nature* **272**, 533 (1978). *In vitro* activity: F. Collins, D. J. Bauer, *J. Antimicrob. Chemother.* **5**, 431 (1979). Effect on herpes simplex infections in mice: H. J. Field *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **15**, 554 (1979); on herpes zoster in immunocompromised patients: H. H. Balfour *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **308**, 1448 (1983). Treatment of primary episodes of genital herpes simplex infection: Y. J. Bryson *et al.*, *ibid.* **916**; of recurrent genital herpes: S. E. Straus *et al.*, *ibid.* **310**, 1545 (1984); J. M. Douglas *et al.*, *ibid.* **1551**. HPLC determined in serum and clinical pharmacokinetics: G. Bahrami *et al.*, *J. Chromatogr. E* **S16**, 327 (2005). Symposia on pharmacology and clinical studies: *Am. J. Med.* **73**, Suppl. 1A, 1-392 (1982); *J. Antimicrob. Chemother.* **12**, Suppl. B, 1-202 (1983); *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* **47**, 1-176 (1985). Review: P. J. Whitley, J. W. Gnann, Jr., *N. Engl. J. Med.* **327**, 782-789 (1992).



Crystals from methanol, mp 256.5-257°. LD₅₀ in mice (mg/kg): >10,000 orally; 1000 i.p. (Schaeffer).

THERAP CAT: Antiviral.

147. ADA. [26239-55-4] *N*-(2-Amino-2-oxoethyl)-*N*-(carboxymethyl)glycine; *N*-(2-acetamidyl)iminodiacetic acid. $C_6H_{10}N_2O_5$; mol wt 190.15. C 37.90%, H 5.30%, N 14.73%, O 42.07%. One of several zwitterionic *N*-substituted amino acids known as "Good" buffers. Active in the pH range 6-8. Prepn: G. Schwarzenbach *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1147 (1955); and description: H. E. Good *et al.*, *Biochemistry* **5**, 467 (1956). Thermodynamic behavior: C. D. McGlothlin, J. Jordan, *Anal. Lett.* **9**, 245 (1976); F. Jumeau, *J. Indian Chem. Soc.* **69**, 237 (1992). Use as buffer: Z. Piarczkowski, W. Korochoda, *Folia Histochem. Cytobiol.* **26**, 143 (1988); as analytical reagent for chromium: C. Baluja-Santoc *et al.*, *Rev. Roum. Chim.* **39**, 73 (1994); as chelator: M. C. Sizale, J. Pichtel, *J. Environ. Eng.* **124**, 639 (1998).



Crystals from chloroacetamide, dec 220°. Slightly sol in water. pK_{a1}: <2; pK_{a2}: 2-3; pK_{a3} when 0.1M (0°): 6.85; (20°): 6.60; (37°): 6.45. $\Delta pK_a/^\circ C = -0.011$.

USE: Buffer for biological systems and chelator for metals.

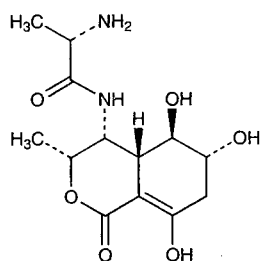
148. Adalimumab. [331731-18-1] Anti-(human tumor necrosis factor) immunoglobulin G1 (human monoclonal D2E7 heavy chain) disulfide with human monoclonal D2E7 light chain, dimer; D2E7; Humira. Fully human monoclonal antibody against tumor necrosis factor α (TNF α). Prepn: J. G. Salfeld *et al.*, *WO 9729131*; *idem*, *US 6090382* (1997, 2000 both to BASF). Characterization: L. C. Samora *et al.*, *Anal. Biochem.* **275**, 98 (1999). Characterization of antigen binding: *idem et al.*, *ibid.* **299**, 119 (2001). Clinical trial in rheumatoid arthritis: A. A. den Broeder *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **61**, 311 (2002); in combination with methotrexate: F. C. Braddfield *et al.*, *Arthritis Rheum.* **54**, 26 (2006); in psoriatic arthritis: P. J. Mease *et al.*, *ibid.* **52**, 3279 (2005). Review of pharmacology and clinical experience: K. P. Machold, J. S. Smolen, *Expert Opin. Biol. Ther.* **3**, 351-360 (2003). Review of safety

²²⁸Ac or **mesothorium II** (MsTh₂) occurs naturally as a member of the ²³²Th decay series. T_{1/2} 6.13 ± 0.03 hrs; decays by β and γ-emission. Daughter of ²²⁸Ra (mesothorium I); parent of ²²⁸Th (radiothorium). Discovery of ²²⁷Ac: A. Debierne, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **129**, 593 (1899); F. O. Geisel, *Ber.* **55**, 3608 (1902). Prepn of metal: J. G. Stites, Jr., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 237 (1955); J. D. Farr *et al.*, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **18**, 42 (1961). Discovery of ²²⁸Ac: O. Hahn, *Ber.* **40**, 1462 (1907). Review of actinium and the actinides: *Comprehensive Inorganic Chemistry* vol. 5, J. C. Bailar, Jr. *et al.*, Eds. (Pergamon Press, Oxford, 1973) *passim*; H. W. Kirby in *The Chemistry of the Actinide Elements* vol. 1, J. J. Katz *et al.*, Eds. (Chapman and Hall, New York, 1986) pp 14-40; G. T. Seaborg in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* vol. 1 (Wiley-Interscience, New York, 4th ed., 1991) pp 412-444.

Cubic crystal, d₂₅ 10.07. mp 1050 ± 50°. bp ~3300°. Homologous with lanthanum; more basic than lanthanum. Strong electropositive element. Forms insol salts, e.g. carbonate, oxalate, phosphate etc. just as the lanthanides. Rapidly oxidizes to AcO₃ in moist air.

Caution: Radiation hazard; handling requires special equipment and shielding facilities (Katz *et al.*, *loc. cit.* vol. 2, p 1128).

138. Actinobolin. [24397-89-5] (2S)-2-Amino-N-[(3R,4R,4aR,5R,6R)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-5,6,8-trihydroxy-3-methyl-1-oxo-1H-2-benzopyran-4-yl]propanamide; 4-(2-aminopropionamido)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-5,6,8-trihydroxy-3-methylisocoumarin. C₁₃H₂₀N₂O₆; mol wt 300.31. C 51.99%, H 6.71%, N 9.33%, O 31.97%. Antibiotic produced by *Streptomyces griseoviridis* var *atrofaciens*; (+)-form is naturally occurring. Isoln and characterization: T. H. Haskell, Q. R. Bartz, *Antibiot. Annu.* **1958-1959**, 505; T. H. Haskell *et al.*, *US 3043830* (1962 to Parke, Davis). Structural studies: Struck *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1589; Munk *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4158 (1967). Structure: *idem*, *ibid.* **90**, 1087 (1968). Absolute configuration and chemistry: Antosz *et al.*, *ibid.* **92**, 4933 (1970). Crystal structure: J. B. Wetherington, J. W. Moncrief, *Acta Crystallogr.* **B31**, 501 (1975). Total synthesis: M. Yoshioka *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 1133 (1984); *idem*, *Heterocycles* **21**, 151 (1984); R. S. Garigipati *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 7790 (1985). Antibacterial activity and toxicity: R. F. Pittillo *et al.*, *Antibiot. Annu.* **1958-1959**, 497. Series of articles on antineoplastic activity: *ibid.* 515-532. Inhibition of protein synthesis: D. Smithers *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **5**, 433 (1969). Experimental use as cariostat: D. E. Hunt *et al.*, *J. Dent. Res.* **50**, 371 (1971). Reduction of periodontal syndrome in mice, rats: J. H. Shaw, J. K. Ivimey, *Arch. Oral Biol.* **18**, 357 (1973).



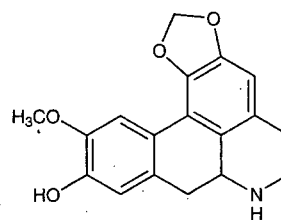
Amorphous, fluffy, very hygroscopic powder. [α]_D²⁸ +59° (c = 0.5 in pH 7 phosphate buffer). pKa: 7.5, 8.8. Freely sol in water; mod sol in methanol, ethanol. Unstable in aqueous solns pH > 7. uv max: 262 nm (0.1N HCl); 288 nm (0.1N NaOH). LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 800 ± 27, 1550 ± 26 i.v. (Pittillo).

Acetate. C₁₃H₂₀N₂O₆·C₂H₄O₂. Needles from ethanol; softens at 130°, resolidifies at 145°, mp 263-266°. [α]_D²⁶ +58°. pKa: 4.6, 7.5, 8.8. Very sol in water; sol in warm methanol, ethanol, acetone; sparingly sol in ethyl acetate. uv max: 264 nm (pH 7 phosphate buffer).

Hydrochloride. C₁₃H₂₀N₂O₆·HCl. Hygroscopic. [α]_D²² +59° (c = 0.41) (natural); [α]_D²² +55° (c = 0.47) (synthetic).

139. Actinodaphnine. [517-69-1] 6,7,7a,8-Tetrahydro-11-methoxy-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4-de]quinolin-10-ol; 10-methoxy-1,2-(methylenedioxy)-6aα-noraporphin-9-ol; 1,2-methylenedioxy-9-hydroxy-10-methoxynoraporphine. C₁₈H₁₇NO₄; mol wt 311.33. C 69.44%, H 5.50%, N 4.50%, O 20.56%.

In bark of *Actinodaphne hookeri* Meissn., *Lauraceae*. Isoln: Krishna, Ghose, *J. Indian Chem. Soc.* **9**, 429 (1932). Structure: Ghose *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **17**, 919 (1934). Photolytic synthesis: M. S. Premila *et al.*, *Indian J. Chem.* **13**, 945 (1975).



Needles from alcohol, mp 211°. [α]_D²⁰ +33° (ethanol). Sol in acetone, alcohol, benzene, chloroform. Moderately sol in ether. Practically insol in water.

Hydrochloride. C₁₈H₁₇NO₄·HCl. Needles from alcohol-ether, mp 281° (dec). [α]_D²⁰ +9°.

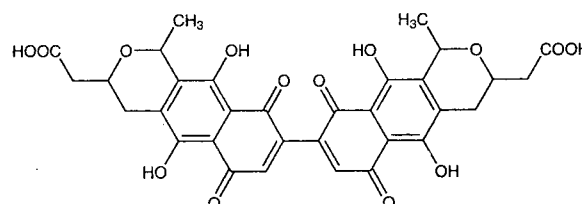
Methyl ether. C₁₉H₁₉NO₄. Needles from ether + alc, mp 114-115°. Synthesis: Hey, Lobo, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2246.

140. Actinomycetin. [1402-37-5] Bacteriolytic cell-free fluid of culture filtrates of actinomycetes. Produced by most species of *Streptomyces*; studied mostly in *Streptomyces albus*. Protein-like in nature. Stated to consist of a bactericidal fatty acid fraction and an enzyme: Welsch, *J. Bacteriol.* **42**, 801 (1941); **44**, 571 (1942); **53**, 101 (1947). Dissolves dead gram-negative, and, with more difficulty, dead gram-positive organisms. Also dissolves living organisms in aq suspensions, such as *Staph. aureus*. In answer to the question whether actinomycetin deserves the name "antibiotic", see the polemic between Hoogerheide and Welsch, *Bot. Rev.* **10**, 599 (1944) and *J. Bacteriol.* **53**, 101 (1947). Purification and prepn from *Streptomyces albus*: Ghuysen, *BE 517191* and *BE 521114* (both 1953 to Soc. Belge de l'Azote), *C.A.* **53**, 5600g, 12593e (1959). Review: Caltrider in *Antibiotics* vol. 1, D. Gottlieb, P. D. Shaw, Eds. (Springer Verlag, New York, 1967) pp 681-683.

Sol in water. Pptd by alcohol, acetone, ammonium sulfate and other protein precipitants. Destroyed by strong acid. More stable at pH 10 than at pH 4. Rapidly inactivated by heat, 60-70° destroys activity.

141. Actinomycin F₁. [1402-44-4] Actinomycin KS4; KS4. Antineoplastic antibiotic produced by cultures of actinomycin C-elaborating strains of *Streptomyces*, such as *Streptomyces BOP 476* (NRRL 2580) and *Streptomyces chrysomallus* (NRRL 2250). Considered to be a derivative of actinomycin C₂; amino acid analysis indicates that the prolines present in actinomycin C₂ are substituted by sarcosine in actinomycin F₁. Production by controlled biosynthesis: Schmidt-Kastner, *Naturwissenschaften* **43**, 131 (1956); *idem*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **89**, 299 (1960); Schmidt-Kastner, Hackmann, *US 3219544* (1965 to Bayer).

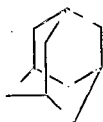
142. Actinorhodine. [1397-77-9] C₃₂H₂₆O₁₄; mol wt 634.54. C 60.57%, H 4.13%, O 35.30%. Antibiotic pigment produced by *Streptomyces coelicolor*, found in woods near Göttingen, Germany: Brockmann, Pini, *Naturwissenschaften* **34**, 190 (1947); Brockmann *et al.*, *Ber.* **83**, 161 (1950). Tentative structure: Brockmann, Hieronymus, *Ber.* **88**, 1379 (1955); Brockmann *et al.*, *Naturwissenschaften* **49**, 131 (1962). Structure: Brockmann, *Angew. Chem.* **76**, 863 (1964); Brockmann *et al.*, *Ann.* **698**, 209 (1966). Stereochemistry: Zeeck, Christiansen, *Ann.* **724**, 172 (1969). Biosynthesis and deternm of point of dimerization: C. P. Gorst-Allman *et al.*, *J. Org. Chem.* **46**, 455 (1981).



Fine red needles from dioxane, dec 270°. Absorption max (dioxane): 560, 523 nm. Sol in pyridine, piperidine, tetrahydrofuran,

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).
THERAPCAT: Anti-inflammatory.

149. Adamantane. [21-23-2] Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; diamantane (obsolete). $C_{10}H_{16}$; mol wt 136.23. C 83.16%, H 11.84%. Isola 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, Shrah, *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); Fori, Schleyer, *Chem. Rev.* **64**, 277 (1964).

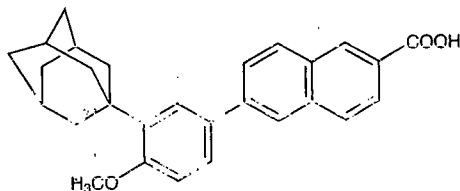


Crystallizes at -30° ; can be purified by recrystallization from acetone or by sublimation. mp 269.6-270.8°.

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)].

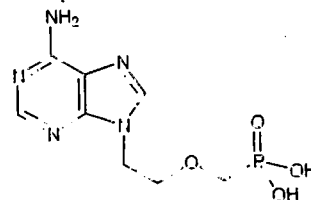
150. Adapalene. [106683-40-9] 6-(4-Methoxy-3-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylphenyl)-2-naphthalenecarboxylic acid; 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid; CD-271; Differin. $C_{28}H_{26}O_3$; mol wt 412.52. C 81.52%, H 6.84%, O 11.64%. Retinoid selective for retinoic acid receptor (RAR) subtypes β and γ . Prepn: B. Shroff *et al.*, *EP 199636*; *idem*, *US 4717720* (1986, 1988 both to Cent. Int. Recher. Dermatol.); and structure-activity study: E. Charpentier *et al.*, *J. Med. Chem.* **38**, 4993 (1995). Pilot-scale synthesis: Z. Liu, J. Xiang, *Org. Process Res. Dev.* **10**, 285 (2006). HPLC determn in plasma and tissue: R. Fuhl, 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 (1995). Reviews of pharmacology and clinical potential: B. A. Bernard, *Skin Pharmacol.* **6**, Suppl. 1, 61-69 (1993); R. H. 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°. pH 4.2. Stable to light.
THERAPCAT: Antiacne.

151. Adefovir. [106941-25-7] [(2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)ethoxy)methyl]phosphonic acid; 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine; FMEA; 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 (AHP) analog. Prepn: A. Holy, I. Rosenberg, *EP 206459*; *idem*, *US 4808716* (1986, 1989 both to Czechoslov. Akad. Ved *idem*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **52**, 2201 (1987); of dipivoxil ester prodrug: J. E. Starrett, Jr. *et al.*, *EP 481214* (1992 to Bristol-Myers Squibb); *idem*, *US 5663159* (1997 to Inct. Org. Chem. Biochem. Acad. Sci. Czech Rep.; Rega). Crystal structure: C. H. Schwalbe *et al.*, *J. Chem. Soc.*

Perkin Trans. 1 **1991**, 1343. HPLC determn: 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. Hassenc *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): P. J. C. Gilson *et al.*, *J. Viral Hepat.* **6**, 387 (1999). Resistance surveillance in HBV infections: H. Yang *et al.*, *Hepatology* **36**, 464 (2002).

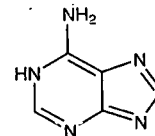


Off-white crystalline solid, mp $>250^\circ$. pKa₁ 2.0, pKa₂ 6.8. uv max (H₂O) 203, 260 nm (ϵ 19600, 14100); (0.1N HCl) 210, 260 nm (ϵ 19006, 13700); (0.1N NaOH) 216, 262 nm (ϵ 9600, 14500).

Di(pivaloyloxymethyl) ester. [142340-99-6] Adefovir dipivoxil; bis(POM)-PMEA; GS-840; Haptara; Preveon. $C_{20}H_{22}N_5O_8P$; mol wt 501.47. Off-white crystalline powder. Solly in water (mg/ml): 19 (pH 2.0); 0.4 (pH 7.2). Log P (octanol/aq phosphate buffer): 1.91.

THERAPCAT: 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 B₇**; Leccoq, *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 coenzyme I and II, adenylic acid, coalaninedehydrase. Isola from bovine pancreas: Kossel, *Ber.* **18**, 79, 1928 (1885). Syntheses: Fischer, *ibid.* **30**, 2226 (1897); Traube, *Ann.* **331**, 64 (1904); Hoffa, *Jubilee Vol. Emil Borell 1946*, 423-434; Taylor *et al.*, *Ciba Found. Symp. Chem. Biol. Purines* **1957**, 20, C.A. **53**, 6238b (1959); Bröderick *et al.*, *Angew. Chem.* **71**, 324 (1959); Morita *et al.*, *Chem. Ind. (London)* **1968**, 1117; Sakiya, Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 209 (1972); N. J. Ege *et al.*, *J. Org. Chem.* **44**, 3140 (1979). Toxicity study: Phillips *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**, F. O. P. Ts'o, Ed. (Academic Press, New York, 1974) pp 453-584.



Trihydrate, orthorhombic needles. Anhydr at 110° , dec 360-365°, subl 220°. 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).

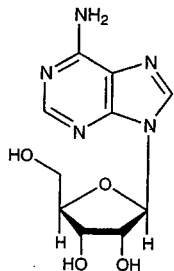
Hydrochloride hemihydrate. Monoclinic prisms. One gram dissolves in 42 ml water.

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; Adenocord; Adenocor; Adenocan. $C_{10}H_{13}N_5O_4$; mol wt 267.24. C 44.94%, H 4.96%, N 26.21%, O 23.95%. Nucleoside; widely distributed in nature. From yeast nucleic acid: Levane and East, *Nucleic Acids* (New York, 1951) p 163. Structure: Levane, Tipson, *J. Biol. Chem.* **94**,

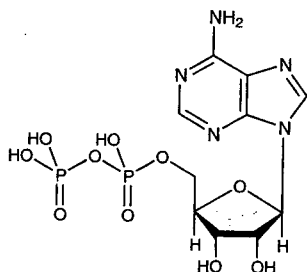
809 (1932); Bredereck, *Ber.* **66**, 198 (1933); *Z. Physiol. Chem.* **223**, 61 (1934); Gulland, Holiday, *J. Chem. Soc.* **1936**, 765. Cf. Szent-Györgyi, *J. Physiol.* **68**, 213 (1930); Lythgøe *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1947**, 355; **1948**, 965. Synthesis: Davoll *et al.*, *ibid.* **1948**, 967; H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **14**, 421 (1975). Crystal structure: T. F. Lai, R. E. Marsh, *Acta Crystallogr.* **B28**, 1982 (1972). Conformational properties: D. B. Davies, A. Rabczenko, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 1703. Symposium on cardiac electrophysiology, pharmacology and clinical efficacy in supraventricular tachycardia: *Prog. Clin. Biol. Res.* **230**, 1-395 (1987). Reviews: see Adenine.



Crystals from water, mp 234-235°. $[\alpha]_D^{11}$ -61.7° ($c = 0.706$ in water); $[\alpha]_D^9$ -58.2° ($c = 0.658$ in water). uv max: 260 nm (ϵ 15100). Practically insol in alcohol.

THERAP CAT: Antiarrhythmic.

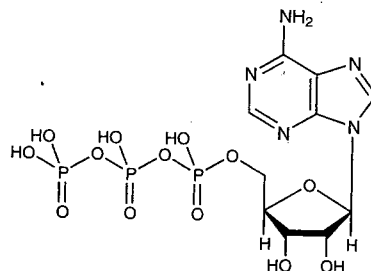
154. Adenosine Diphosphate. [58-64-0] Adenosine 5'-(trihydrogen diphosphate); ADP; adenosine 5'-pyrophosphoric acid; 5'-adenylphosphoric acid; adenosinediphosphoric acid. $C_{10}H_{15}N_5O_{10}P_2$; mol wt 427.20. C 28.11%, H 3.54%, N 16.39%, O 37.45%, P 14.50%. Formed from ATP in the muscle by the enzyme adenosinetriphosphatase upon stimulation of the muscle unless hydrolysis is prevented by injection of magnesium sulfate. Prep'd by hydrolysis of ATP: LePage, *Biochem. Prep.* **1**, 1 (1949). Synthesis: Chambers *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 970 (1960). See also the ref and data under Adenosine Triphosphate.



Barium salt. $Ba_3(C_{10}H_{12}N_5O_{10}P_2)_2$. The purity of the preps can be checked by analyses for nitrogen, ribose (orcinol reaction), total phosphorus, easily hydrolyzable phosphorus, and inorganic phosphorus. ADP should give a ratio of 2:1 for total organic phosphorus to easily hydrolyzable phosphorus. uv max (pH 7.0): 259 nm (a_M 15.4×10^3).

155. Adenosine Triphosphate. [56-65-5] Adenosine 5'-(tetrahydrogen triphosphate); ATP; adenosine 5'-triphosphoric acid; Adetol; Atriphos; Striadyne; Triadenyl. $C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$; mol wt 507.18. C 23.68%, H 3.18%, N 13.81%, O 41.01%, P 18.32%. Coenzyme valuable in the transfer of phosphate bond energy. Mammalian skeletal muscle at rest contains 350-400 mg ATP per 100 g. Upon stimulation of the muscle the ATP is hydrolyzed to ADP by the myosin-actin complex unless hydrolysis is prevented by injection of magnesium sulfate. Isoln from rabbit muscle: LePage, *Biochem. Prep.* **1**, 5 (1949); cf. Fiske, Subbarow, *Science* **70**, 381 (1929); Lohmann, *Biochem. Z.* **223**, 460 (1931); **254**, 381 (1932); Barrenscheen, Filz, *ibid.* **250**, 281 (1932); Kerr, *J. Biol. Chem.* **139**, 121 (1941); Needham, *Biochem. J.* **36**, 113 (1942). Synthetic routes: Tanaka, Honjo, *US 3079379* (1963 to Takeda). Reviews of biosynthesis: Racker, *Adv. Enzymol.* **23**, 323-399 (1961); Deamer, *J. Chem. Educ.* **46**, 198-206 (1971). Reviews of nucleotide coenzymes: Bock in *The Enzymes* vol. **2A**, P. D. Boyer

et al., Eds. (Academic Press, New York, 2nd ed., 1960) pp 3-38; A. M. Michelson, *The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (Academic Press, New York, 1963) pp 153-250; D. W. Hutchinson, *Nucleotides and Coenzymes* (John Wiley, New York, 1964) pp 36-82.



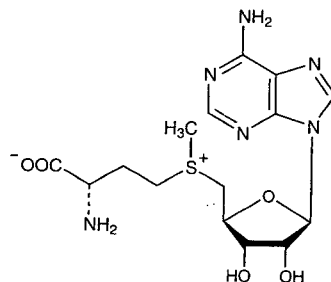
Free ATP, isolated as a glass (by treatment of the Ba salt with H_2SO_4 and treating the concd aq soln with acetone). $[\alpha]_D^{22}$ -26.7° ($c = 3.095$). uv max (pH 7.0): 259 nm (a_M 15.4×10^3). Freely sol in water. A 1% aq soln has a pH of about 2 and is stable at 0° for several hrs. ATP is a tetrabasic acid and after hydrolytic cleavage it is hexabasic. It is usually pptd as the dibarium salt with 4 or 6 mols of water of crystn which can be removed by prolonged drying at 100° over P_2O_5 and in a vacuum. The anhydr salt is stable, but the hydrated salt slowly decomp forming 5'-adenylic acid and barium pyrophosphate. For use the barium salt is converted to the sodium or potassium salt by treatment with sodium or potassium sulfate in HCl soln. At pH 6.8-7.4 the Na salt is stable in aq soln provided the product is pure. Ba^{2+} catalyzes breakdown.

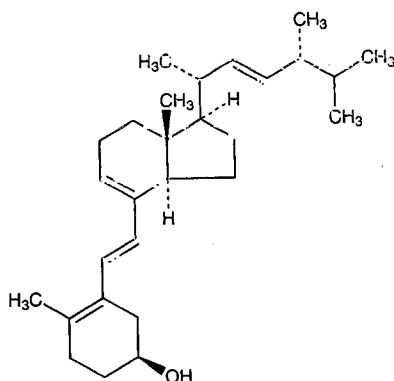
Disodium salt. [987-65-5] Adetphos; Atenen; Circulen; Trinosin. $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3$; mol wt 551.14.

USE: In biochemical research. To inhibit enzymatic browning of raw edible plant materials, such as sliced apples, potatoes, etc.

THERAP CAT: Coenzyme.

156. S-Adenosylmethionine. [29908-03-0] 5'-[(3S)-(3-Amino-3-carboxypropyl)methylsulfonio]-5'-deoxyadenosine inner salt; S-(5'-desoxyadenosin-5'-yl)-L-methionine; active methionine; ademetionine; AdoMet; SAME. $C_{15}H_{22}N_6O_5S$; mol wt 398.44. C 45.22%, H 5.57%, N 21.09%, O 20.08%, S 8.05%. Physiological methyl donor involved in enzymatic transmethylation reactions; present in all living organisms. Enzymatic prep'n: G. L. Cantoni, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2942 (1952). Synthesis of racemate: J. Baddiley, G. A. Jamieson, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4280; of optically active chloride: C. H. Shunk, J. W. Richter, *US 2969353* (1961 to Merck & Co.). Review of enzymatic and microbial preps: S. Shimizu, H. Yamada, *Trends Biotechnol.* **2**, 137-141 (1984). Pharmacology and toxicity: G. Stramentinoli *et al.*, *Minerva Med.* **66**, 1541 (1975). Radioenzymatic determ'n in biological fluids: P. Giuliodori, G. Stramentinoli, *Anal. Biochem.* **137**, 217 (1984). Cytoprotective effects against bile-acid induced apoptosis: C. R. L. Webster *et al.*, *Vet. Ther.* **3**, 474 (2002). Clinical trial in arthritis: J. D. Bradley *et al.*, *J. Rheumatol.* **21**, 905 (1994); in depression: M. Fava *et al.*, *Psychiatry Res.* **56**, 295 (1995). Review of clinical efficacy in intrahepatic cholestasis: M. Coltorti *et al.*, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **2**, 69-78 (1990); in neurological disorders: T. Bottiglieri *et al.*, *Drugs* **48**, 137-152 (1994). Review of role in biological methylation: P. K. Chiang *et al.*, *FASEB J.* **10**, 471-480 (1996). Symposium on use in treatment of alcoholic liver disease: *Alcohol* **27**, 149-198 (2002). Review of clinical use in canine hepatitis: A. Honeckman, *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* **18**, 239-244 (2003); in management of hepatobiliary disorders: S. A. Center, *Vet. Clin. Small Anim.* **34**, 67-172 (2004).



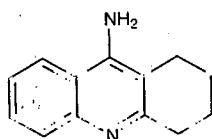


Oil. $[\alpha]_D^{18} -70^\circ$ (24.6 mg in 2 ml petr ether); $[\alpha]_{589}^{18} -86.3^\circ$ (petr ether). uv max: 220 nm. Not pptd by digitonin. Insol in water. Sol in organic solvents, but not in methanol. Very easily oxidized by air.

4-Methyl-3,5-dinitrobenzoate. $C_{15}H_{13}N_2O_6$. Pale yellow crystals, mp 155° .

Dihydro derivative $\rightarrow$ Dihydrotachysterol.

9024. Tacrine. [321-64-2] 1,2,3,4-Tetrahydro-9-acridine; 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine; 5-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine; 1,2,3,4-tetrahydro-5-aminoacridine. $C_{13}H_{11}N$; mol wt 198.26. C 78.75%, H 7.12%, N 14.13%. Centrally active anticholinesterase; cognition enhancer. Prepn: Braun *et al.*, *Ber.* **64**, 227 (1931); Albert, Gledhill, *J. Soc. Chem. Ind.* **64**, 169T (1945); Peitrow, *J. Chem. Soc.* **1947**, 634; J. A. Moore, L. D. Kornreich, *Tetrahedron Lett.* **4**, 1277 (1963). Pharmacology and toxicity: S. Gershon, F. H. Shaw, *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 338 (1958). Enzyme inhibiting activity: P. M. Kaul, *ibid.* **14**, 243 (1962). Neuropharmacology: B. Drukarch *et al.*, *Life Sci.* **42**, 1011 (1988). Spectrofluorimetric determ in cerum: I. Aparico *et al.*, *Analyst* **123**, 1575 (1998). Clinical trial in severe Alzheimer's disease: W. K. Summers *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **315**, 1241 (1986). *See also:* *ibid.* **316**, 1603-1606. Clinical evaluation of reduced mortality in dementia: B. R. Ou, E. L. Lapane, *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**, 35 (2002). Review of pharmacology and clinical uses: W. K. Summers *et al.*, *Clin. Toxicol.* **16**, 269-281 (1980); of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease: H. Qizilbash *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **280**, 1777-1782 (1998).



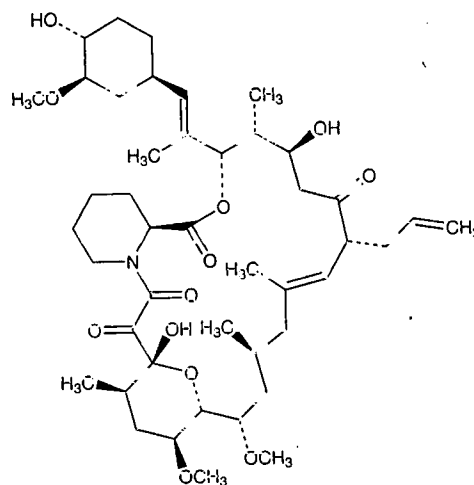
Octahedra from very dil alc, mp $183-184^\circ$.

Hydrochloride. [1634-40-8] Cognex; THA. $C_{13}H_{11}N_2 \cdot HCl$; mol wt 234.72. Yellow needles from concd hydrochloric acid, mp $263-284^\circ$. Bitter taste. Sol in water. pH of 1.5% soln: 4.5-6. uv max (acetate buffer, pH 1-7): 242 nm. Emission max: 362 nm.

THERAP CAT: Nootropic. Antidote to curare. Respiratory stimulant.

9025. Tacrolimus. [104987-11-3] (3S,4R,5S,8R,9E,12E,14S,15R,16S,18R,19R,26aS)-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-Hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[(1E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,13-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone; 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,8}]octacos-13-ene-2,3,10,16-tetraone. $C_{40}H_{58}NO_{12}$; mol wt 804.02. C 65.73%, H 8.65%, N 1.74%, O 23.88%. Macrolide isolated from *Streptomyces tsukubaensis* no. 9993: M. Okuhara *et al.*, *EP* **184162** (1986 to Fujisawa); and

characterization: T. Kino *et al.*, *J. Antibiot.* **40**, 1249 (1987). Structure determ: H. Tanaka *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 5031 (1987). Total synthesis of (-)-form: T. K. Jones *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 1157 (1989). *In vitro* immunosuppressant activity in comparison with cyclosporin, *q.v.*: T. Kino *et al.*, *J. Antibiot.* **40**, 1256 (1987). Toxicology: K. Ohara *et al.*, *Transplant. Proc.* **22**, 83 (1990). Symposium on pharmacology and clinical trials: *ibid.* **23**, 2709-3376 (1991). Review of mechanism of action: G. Wiederrecht *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **696**, 9-19 (1993); of clinical trials in comparison with cyclosporin in renal transplantation: G. A. Knoll, R. C. Bell, *Br. Med. J.* **318**, 1104-1107 (1999). Review of use in dermatoses: A. K. Gupta *et al.*, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **16**, 100-114 (2002).

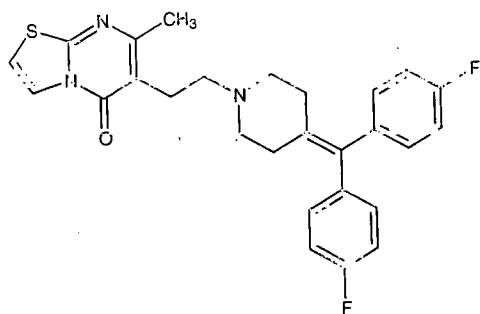


Monohydrate. [109581-93-3] FK-506; FP-900506; Prograf; Protopic. $C_{40}H_{58}NO_{12} \cdot H_2O$. Colorless prisms from acetonitrile, mp $127-129^\circ$. $[\alpha]_D^{25} -84.4^\circ$ (c = 1.02 in chloroform). Sol in methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate, chloroform, diethyl ether; sparingly sol in hexane, petroleum ether. Insol in water. LD₅₀ i.p. in mice: >200 mg/kg (Kino). LD₅₀ in male, female rats (mg/kg): 57.0, 23.6 i.v.; 134, 194 orally (Ohara).

THERAP CAT: Immunosuppressant.

9026. Tacryl®. Acrylic fiber of a specific multichain type. The structure could be described as a spider molecule with up to six long straight linear legs which can orient independently and build up a fibrous structure. The molecular structure is built up by a controlled cross-linking process, so that Tacryl is like wool as it has a specific chain molecular interlinking which contributes to its mechanical and elastic properties. Synthesis of multichain polymers: Schaefer, Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2709 (1948). Tacryl has a higher shear modulus and a higher strength than linear acrylics with the same degrees of orientation. It undergoes very slow hydrolysis under hot acid aq conditions, and is very resistant to dry and wet heat (neutral conditions): Sundén, *Tappi* **41**, 173A (1958).

9027. Tadalafil. [171596-29-5] (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione; (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione; GF-19960; IC-351; Cialis. $C_{22}H_{18}N_4O_4$; mol wt 389.40. C 67.86%, H 4.92%, N 10.79%, O 16.43%. Selective type 5 cGMP phosphodiesterase (PDE-5) inhibitor. Prepn: A. C. Daugan, *WO* **9519978** (1995 to Glaxo); *idem*, *US* **5859006** (1999 to ICCS); and PDE-5 inhibition: *idem et al.*, *J. Med. Chem.* **46**, 4525, 4533 (2003). HPLC determ in plasma: C.-L. Cheng, C.-H. Chou, *J. Chromatogr. B* **822**, 278 (2005). Clinical pharmacokinetics: S. T. Forgue *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **61**, 280 (2005). Clinical trial in erectile dysfunction: G. E. Brock *et al.*, *J. Urol.* **168**, 1332 (2002); in comparison with sildenafil: J. Eardley *et al.*, *EU J. Int. J. Impotence Res.* **14**, Suppl.

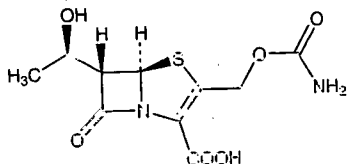


Crystals from acetonitrile, mp 145.5°. LD₅₀ in male, female mice, rats, dogs (mg/kg): 28.2, 28.2, 20.0, 22.2, 24.1, 33.2 i.v.; 626, 993, 956, 515, ~1280, 640-1280 orally (Awouters).

L-Tartrate. [93076-39-2] C₂₇H₂₃F₂N₂O₈·C₄H₈O₆. Solid from 2-propanol, mp 198.7°.

THERAP CAT: Antihypertensive; antidepressant.

8236. Ritipenem. [24845-57-8] (5*R*,6*S*)-3-[[[(4-aminocarbonyl)oxy]methyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid; (5*R*,6*S*,3*R*)-6-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid; (5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-3-(hydroxymethyl)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, 3-carbamate. C₁₀H₁₂N₂O₆S; mol wt 283.28. 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: F. Mendez *et al.*, *J. Chromatogr.* **579**, 115 (1992).

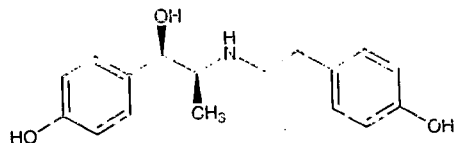


Sodium salt. [24845-58-9] FCE-22101. C₁₀H₁₁N₂NaO₆S; mol wt 310.26. [α]_D²⁰ +140°. uv max (H₂O): 258, 306 nm (ε 4150, 6030). LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 3872, 4393, 2000, 2201 i.v. (Brughera).

Acetoxymethyl ester. [87238-52-6] Ritipenem acoxil; FCE-22891. C₁₂H₁₃N₂O₇S; 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] (α*S*)-*rel*-4-Hydroxy-α-[(1*R*)-1-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]ethyl]benzylalcohol; *erythro*-*p*-hydroxy-α-[1-[(*p*-hydroxyphenyl)amino]ethyl]benzyl alcohol; *N*-[2-(*p*-hydroxyphenyl)ethyl]-*N*-[2-(*p*-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-1-methylethyl]amine; 1-(4-hydroxyphenyl)-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]propanol; *N*-(*p*-hydroxyphenylethyl)-4-hydroxynorephedrine. C₁₇H₂₁NO₃; mol wt 287.35. C 71.06%, H 7.37%, N 4.37%, O 16.70%. β₂-Adrenergic agonist. Prepn: **BE 660244** (1965 to H.V. Philips); Claassen *et al.*, **US 3410944** (1968 to H.V. Philips). Clinical investigations: Coutinho *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **104**, 1053 (1969); Landerman *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).

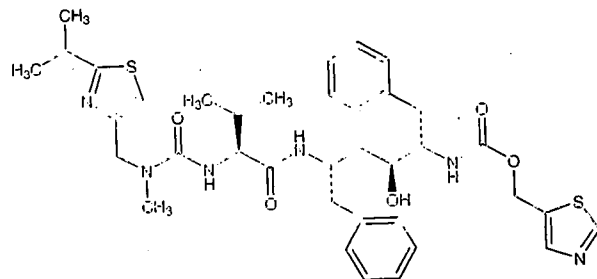


Base. Resinous mass, mp 88-90°.

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] (5*S*,8*S*,10*S*,11*S*)-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; (2*S*,3*S*,5*S*)-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; Abbot 84538; AET-538; Norvir. C₃₇H₄₉H₃O₈S₂; 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: F. M. W. Hoelzelmann *et al.*, *J. Chromatogr. B* **705**, 119 (1998). Review of clinical experience: A. P. Lea, D. Faulde, *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).

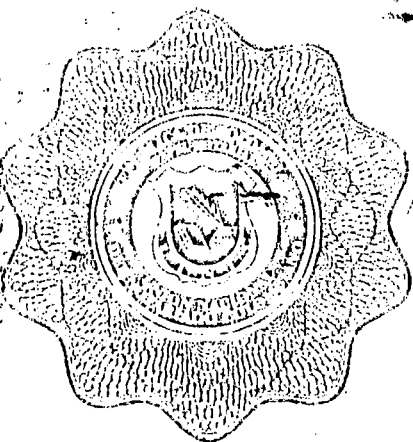


THERAP CAT: Antiviral.

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-C2E8; 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. F. 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**, 393 (1997). Clinical pharmacokinetics: N. L. Berinstein *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. Jaza *et al.*, *Hematologica* **87**, 189 (2002).

THERAP CAT: Antineoplastic.

8240. Rivastigmine. [123441-03-2] Ethylmethylcarbamate acid 3-[(1*C*)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester; (3*S*)-*N*-ethyl-3-[(1-dimethylamino)ethyl]-*N*-methylphenylcarbamate. C₁₆H₂₂N₂O₃; 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** (1982, 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).



00419
AA 8569987

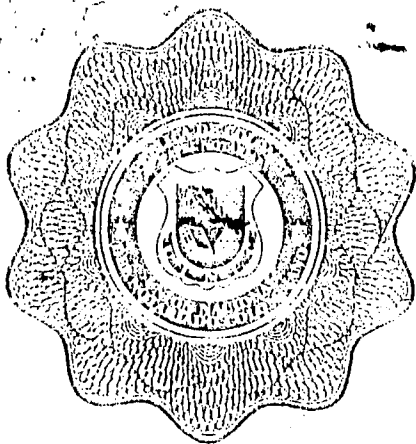
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA N°. 2182
- - DOS MIL CIENTO OCHENTA Y DOS
FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRES (23),

DE AGOSTO - - - - -
DEL DOS MIL DOS (2002). - - - - -
ACTOS: PODER GENERAL. - - - - -
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE
REPRESENTADA POR JUAN MARIA REYDON GUTIERREZ. - - - - -
A: TITO NOE PARFA 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 REYDON GUTIERREZ, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula
de ciudadanía número 17.125.100, de - - - - - y
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 SUSCRITA NOTARIA TREINTA Y TRES
DE BOGOTA D.C. DA CONSTANCIA QUE
ESTE DOCUMENTO COINCIDE CON COPIA
QUE HA SIDO PRESENTADA.
15 ABR 2013
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA

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 de solicitudes, presente derechos de petición, responda cualquier requerimiento o auto, presente recursos, presente demandas, intervenga en procesos administrativos y jurisdiccionales, asista audiencias, presente



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, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, 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. - - - - -

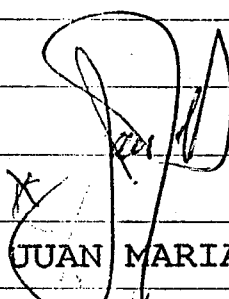
NOTA. Manifiesto que de la veracidad de las declaraciones y autenticidad de los documentos anexos en éste instrumento público sólo responde la parte compareciente. - - - - -

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

NOTARIA
BOGOTÁ, D.C.
14

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: \$46.800.00 SEGUN RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.


JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. N°.

TEL. N°.

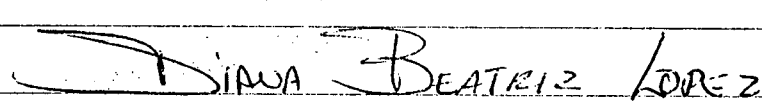
LAFRANCOL S.A.

NIT. -

LA SUSCRITA NOTARIA 33 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. DEJA CONSTANCIA QUE ESTE DOCUMENTO COINCIDE CON COPIA QUE HA SIDO PRESENTADA.

15 ABR 2011

NOTARIA TREINTA Y TRES
Bogotá D.C.-COLOMBIA
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA


DIANA BEATRIZ LOPEZ


~~NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTÁ D.C.~~

... de su original que se expide conforme al

artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en 02

hojas útiles con destino a Interesado

DERECHOS: Dcto. 1772/79
Santafé de Bogotá D. C. 20 ENE. 2004

REPUBLICA DE COLOMBIA

33 ★

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA



REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION
EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA 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 NOTAIRA 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 QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLÓGICOS REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTO 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 ADMINISTRACION, 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 REESTRUCTURACIÓN 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 SMMLV) 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 SMMLV), 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 TÍTULO 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 DICHOS 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, ASÍ 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, INVESTITO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y 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 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; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV); 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, JURISDICCIONES 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 ORDENES 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 (RON) _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 (RON) 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

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE DICIEMBRE DE 2009
INSCRIPCION: 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 BRITANICAS
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 DIETÉTICOS, 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
INSCRIPCION: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005
INSCRIPCION: 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
INSCRIPCIÓN: 17 DE JUNIO DE 2010 NRO. 7195 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE AGOSTO DE 2010
INSCRIPCIÓN: 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, ARTICULO 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

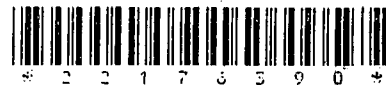
QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2011

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.

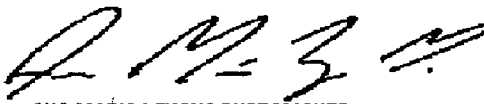
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION

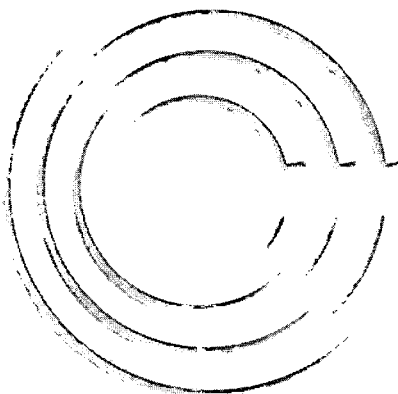
TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 06 DIAS DEL MES DE MAYO

DEL AÑO 2011 HORA: 04:49:19 PM

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Luz Clemencia de Páez
Apoderada

Oficio N°:

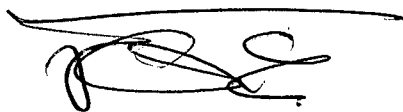
10280

ASUNTO:	Radicación PCT N°	10-014720
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	006

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Tito Noé Parra Murillo, 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).

24 JUN 2012

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha,_____.

2020103/202023

