

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-079133- -00005-0000 Fecha: 2011-11-17 14:27:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 19											
FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN													
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: 10-079133 Solicitante: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Apoderado: LUIS PATIÑO LEYVA Título de la nueva creación o denominación del signo: ANALOGOS DE INSULINA EN LOS CUALES EL ESTREMO DE LA CADENA B CONSISTENTE EN UN RESIDUO Gaceta: No. 631 DE 22/AGO/2011 N.P. 1108											
3 OPOSICIÓN PRESENTADA POR:													
OPOSITOR		IDENTIFICACIÓN <table border="0"><tr><td>☐ C.C.</td><td>☒ NIT</td></tr><tr><td>☐ C.E.</td><td>☐ Otro</td></tr></table> Cual: _____ Número: 890.301.463-8		☐ C.C.	☒ NIT	☐ C.E.	☐ Otro						
☐ C.C.	☒ NIT												
☐ C.E.	☐ Otro												
REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN <table border="0"><tr><td>☒ C.C.</td><td>☐ NIT</td></tr><tr><td>☐ C.E.</td><td>☐ Otro</td></tr></table> Cual: _____ Número: 79.579.680 T.P. 71.168		☒ C.C.	☐ NIT	☐ C.E.	☐ Otro						
☒ C.C.	☐ NIT												
☐ C.E.	☐ Otro												
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. 11-111494 Fecha 16-nov-11											

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

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

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

9 Nombre y firma

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO

Firma

C.C.

79.579.680

T.P. 71.168

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111494

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 15:14:53

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NI 890.301.463

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	140863155	11/11/2011	6.680.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	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. 10-079133- -00005-0000

Fecha: 2011-11-17 14:27:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 19

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

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

, Noviembre 16 de 2011 - 15:14:54

3

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

REF: Expediente: 10-079133

TÍTULO SOLICITADO: ANÁLOGOS DE INSULINA EN LOS CUALES EL EXTREMO DE LA CADENA B CONSISTE EN UN RESIDUO AMINOÁCIDO, EL RESIDUO DE AMINOÁCIDO N-TERMINAL DE LA CADENA A DE LA INSULINA ES UN RESIDUO DE LISINA O ARGININA, LA POSICIÓN A8 DEL AMINOÁCIDO ESTÁ OCUPADA POR UN RESIDUO DE HISTIDINA, LA POSICIÓN A21 DEL AMINOÁCIDO ESTÁ OCUPADA POR UN RESIDUO DE LISINA, Y SE EFECTÚAN UNA O MÁS SUSTITUCIONES Y/O ADICIONES DE RESIDUOS AMINOÁCIDOS NEGATIVAMENTE CARGADOS EN LAS POSICIONES A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 Y B4.

PUBLICACIÓN: GACETA 631 del 22 de agosto de 2011, N° de publicación 1108.

SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.

APODERADO: LUIS PATIÑO LEYVA.

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 10-130867, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones farmacéuticas que comprenden análogos de insulina con perfil basal de tiempo/acción, y cadenas A y B con enlaces, útiles en el tratamiento de la

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

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Insulina, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones 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 dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que tanto la molécula Insulina como todos sus análogos se encuentran bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que ya se encuentran plenamente identificados sus usos, aplicaciones y características, por lo cual no existe novedad ni nivel inventivo sobre tales agentes.

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

En última instancia, valga mencionar que todas las insulinas disponibles en el mercado son prácticamente idénticas a la hormona natural, con la diferencia que

se les realizan ligeras modificaciones en la molécula original que son responsables de las diferencias cinéticas que caracterizan a cada preparado. En este sentido, la consecuencia innegable es sostener que la presente solicitud de patente resulta obvia o por lo menos realizable y obtenible para una persona medianamente versada en la materia. Dicho así, tenemos que el requisito de nivel inventivo se encuentra completamente afectado, por lo cual es imposible proteger análogos de insulina. Me permito anexar adicionalmente otras fuentes bibliográficas que demuestran que dichos análogos se encuentran plenamente identificados y que además no requieren de mayor nivel inventivo.

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. Páginas 865-866. (INSULINA Y ANÁLOGOS)
2. Velásquez. "Farmacología Básica y Clínica". 17a Edición. Editorial Panamericana. 2005. Páginas 620, 621 y 622. (INSULINA Y ANÁLOGOS)

VI. ANEXOS

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

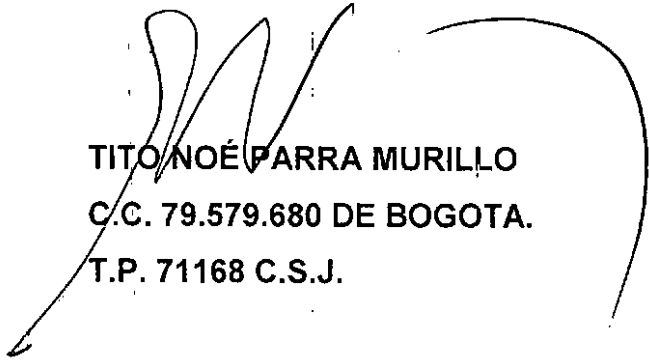
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

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.

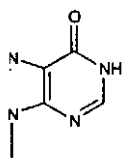
Señor Superintendente,

Atentamente,



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

m, *Biochem. Z.* 254, 65 (1932); te: Kleinzeller, *Biochem. J.* 36, natic synthesis: Greenberg, J. n *et al.*, *ibid.* 217, 875 (1955). g mutant strains of *Micrococcus* 32844 (1966 to Kyowa).



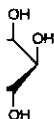
dried over H_2SO_4 . Agreeable Absorption spectrum: Kalkcar, rely sol in water, in formic acid; r. On boiling with acid hydroanthine, 1 mol D-ribose.

$N_4Na_2O_5P \cdot 2H_2O$. Barely sol water at 20° about 13 g/100 ml. 17 (1961).

α . Hemipentadecahydrate, lust 100° in vacuo. $[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ$ 2.5% HCl).

ifers, like sodium glutamate. nosinate and sodium glutamate II (1963 to Ajinomoto).

so-Inositol; meso-inositol; i-inocyclohexanehexol; cyclohexitol; haseomannite; dambose; nucite; mouse antialopeia factor. $C_6H_{12}O_6$, H 6.71%, O 53.28%. Widely Growth factor for animals and muscle: Scherer, *Ann.* 73, 322 *ol. Chem.* 139, 29 (1941). Syn-2082 (1914); Anderson, Wallis,). Obtained commercially from present as phytic acid in corn: 30, 300 (1938); US 2112553 *em. Soc.* 62, 2397 (1940); Elkin, B 601273 (1948 to Corn Prod. mers: Seven are optically inactive forms, the racemic form, and aturally. The prevalent natural hexanehexol which is described *nosit* (Editio Cantor, Aulendorf, *ins* vol. 2, W. H. Sebrell, Jr., R. sw York, 1954) pp 321-386; *ibid.*

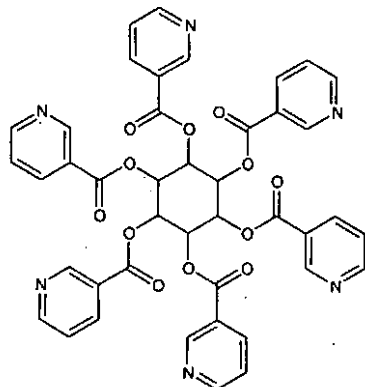


s from water or acetic acid above 225-227°. Optically inactive. ml soln; at 60° : 28 g/100 ml lly insol in ether and other com; neutral to litmus.

stals from water below 50° . d at 100° .

$C_6H_{12}O_6P$. Prepn: Posternak, 165 (1929); McCormick, Carter, stals from water + alcohol, dec id. Freely soluble in water (1 g ally insol in abs ethanol, ether. is by boiling with strong alkali. 6N HCl for 14 hrs. α ; lipotropic.

4979. Inositol Niacinate. [6556-11-2] myo-Inositol hexa-3-pyridinecarboxylate; hexanicotinoyl inositol; hexanicotinyl cis-1,2,3,5-trans-4,6-cyclohexane; inositol hexanicotininate; meso-inositol hexanicotininate; Dilciti; Dilexpal; Mesotal; Esantene; Hämovannid; Hexaniciti; Hexopal; Linodil; Mesonex; Palohex. $C_{42}H_{30}N_6O_{12}$; mol wt 810.72. C 62.22%, H 3.73%, N 10.37%, O 23.68%. Prepn: Badgett, Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2907 (1947).

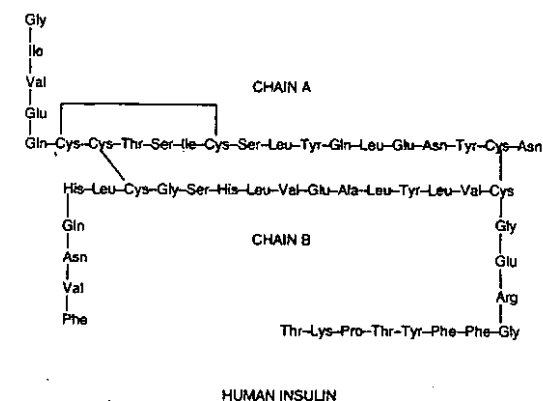


Crystals, mp 254.3-254.9°. Practically insol in water. Sol in dil acids.

THERAP CAT: Vasodilator (peripheral).

4980. Insulin. [9004-10-8]; [11061-68-0] (human). Polypeptide hormone produced by pancreatic beta cells that regulates carbohydrate homeostasis. Converted by proteolysis from the single chain proinsulin, q.v., to the active dimer composed of 51 amino acid residues; mol wt ~6000. Regulates carbohydrate and lipid metabolism, and influences protein synthesis. Insulin was the first protein for which the chemical structure and mol wt were determined. Also the first commercial health care product produced by recombinant DNA technology. Because of its solubility at physiological pH, insulin is rapidly absorbed after subcutaneous injection. Various complexes with protamine and/or zinc have been prep to improve drug delivery. In addition to biological source (human, porcine or bovine), insulin formulations for therapeutic use are classified according to onset and duration of action. Isola: F. G. Banting, C. H. Best, *J. Lab. Clin. Med.* 7, 251 (1921-22). Crystallization: Abel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 12, 132 (1926). Purification and properties: J. Lens, *Biochim. Biophys. Acta* 2, 76 (1948). Complete amino acid sequence of bovine insulin: F. Sanger, H. Tuppy, *Biochem. J.* 49, 463, 481 (1951); F. Sanger, E. O. P. Thompson, *ibid.* 53, 353, 366 (1953). Identification of 2 chain structure: A. P. Ryle *et al.*, *ibid.* 60, 541 (1955). Review of structure determination: F. Sanger, *Science* 129, 1340 (1959). Structure of human insulin: D. Nichol, L. F. Smith, *Nature* 187, 483 (1960). Crystal structure: D. C. Hodgkin, *Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges.* 150, 93 (1970). Synthesis of human insulin: P. G. Katsoyannis *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 164, 166 (1966); by the enzymatic modification of porcine insulin: M. A. Rutenber, *Science* 177, 623 (1972). Review of synthetic insulins: P. G. Katsoyannis, *Recent Prog. Horm. Res.* 23, 505-563 (1967). Synthesis of human insulin gene: H. M. Hsiung *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 6, 1371 (1979); 7, 2199 (1979); 8, 5753 (1980); S. A. Narang *et al.*, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 7, 377 (1980). Review of the development and production of human insulin by recombinant DNA technology: I. S. Johnson, *Science* 219, 632-637 (1983). Molecular basis of insulin action: M. P. Czech, *Annu. Rev. Biochem.* 46, 359 (1977). History: M. Bliss, *The Discovery of Insulin* (Univ. Chicago Press, Chicago, 1982) 304 pp. Review of biosynthesis: D. F. Steiner *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.* 25, 207-282 (1969). Review of the structure and function of the insulin receptor: J. Lee, P. F. Pilch, *Am. J. Physiol.* 266, C319-C334 (1994). Symposium on the physiological regulation of insulin secretion and the pathogenesis of diabetes: *Diabetologia* 37, Suppl. 2, S1-S187 (1994). Review of bioactivity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy of human insulin: R. N. Brogden, R. C. Heel, *Drugs* 34, 350-371 (1987). Review of insulin formulations and therapy: J. A. Galloway, R. E. Chance, *Horm. Metab. Res.* 26, 591-598 (1994); of analogs and

alternative delivery methods: J. E. Gerich, *Am. J. Med.* 113, 308-316 (2002).



Crystals, hexagonal system, usually obtained as flat rhombohedra and contg 0.4% Zn. Readily sol in dil acids and alkalis. Isoelectric point 5.30 to 5.35.

Bovine insulin. [11070-73-8] Hypurin.

Porcine insulin. [12584-58-6] Iletin II; Velosulin. Differs from human insulin by a single amino acid substitution.

Recombinant human insulin. Biosynthetic human insulin; insulin (prb); Huminsulin; Humulin; Humulina. Human insulin prep by recombinant DNA technology. Clinical evaluation of inhaled intrapulmonary delivery in type 1 diabetes: J. S. Skyler *et al.*, *Lancet* 357, 331 (2001); in type 2 diabetes: W. T. Cefalu *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 134, 203 (2001).

Semi-synthetic human insulin. Insulin (emp); Biohulin; Novolin; Orgasuline. Human insulin prep by enzymatic modification of porcine insulin.

Zinc insulin. [8049-62-5] Crystalline prep of insulin containing 0.45-0.9% zinc. Formulated as suspensions in physiological saline; size of the particles determines the duration of action. Formulations are designated as prompt (or semilente), lente and extended (or ultralente).

Protamine zinc insulin. [9004-17-5] PZI insulin. Suspensions of insulin modified by the addition of zinc chloride and protamine sulfate. White or almost white suspension, pH 7.1-7.4. Onset of action occurs from 4-6 hrs after s.c. injection; duration of action is 36 hrs.

Isophane insulin. NPH insulin; neutral protein Hagedorn insulin. Crystallized prep of protamine, zinc and insulin. Prepn: H. C. Hagedorn *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 106, 177 (1936). Review: P. Felig, *ibid.* 251, 393-396 (1984). White suspensions of rod-shaped crystals ~30 nm in length, pH 7.1-7.4. Onset of action is 3-4 hrs following s.c. injection; duration of action is 18-28 hrs.

Insulin ^{131}I . Radio-iodinated insulin. Prepn: Burrows *et al.*, *J. Clin. Invest.* 36, 393 (1957); Grodsky *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* 81, 264 (1959).

USE: Insulin ^{131}I used in the study of insulin binding factors from insulin resistant sera.

THERAP CAT: Antidiabetic.

4981. Insulinase. [9013-83-6] An enzyme that hydrolyzes insulin and is prep from hog pancreas: Brink, Lewis, US 2957809 (1960 to Merck & Co.). May be obtained from commercial pancreatin or trypsin. Even the purified crystals contain large amounts of elastase. Review: Thomas, *Postgrad. Med. J. Suppl.* 49, 940 (1973).

4982. Insulin Aspart. [116094-23-6] 28^B -L-Aspartic acid-insulin (human); AspB28-insulin (human); B28-asp-insulin; INAX14; Novorapid. Rapid-acting insulin analog produced by recombinant DNA technology. Identical to human insulin except for one amino acid substitution. Prepn: J. Brange *et al.*, *Nature* 333, 679 (1988). Pharmacology and safety: V. Dall, *Arzneim.-Forsch.* 49, 463 (1999). Clinical pharmacokinetics and dynamics: S. R. Mudaliar *et al.*, *Diabetes Care* 22, 1501 (1999). Clinical trial for postprandial glycemic control in type I diabetics: P. Raskin *et al.*, *ibid.* 23, 583 (2000). Review of pharmacology and clinical

Consult the Name Index before using this section.

Page 865

experience: K. L. Simpson, C. M. Spencer, *Drugs* 57, 759-765 (1999).

THERAP CAT: Antidiabetic.

4983. Insulin Detemir. [169148-63-4] 29^B -(N^6 -(1-Oxo-tetradecyl)-L-lysine)(1^A -21 A),(1^B -29 B)-insulin (human); 29^B -(N^6 -myristoyl-L-lysine)-30 B -de-L-threonineinsulin (human); Lys B29 -tetradecanoyl, des(B30)-insulin; NN-304; Levemir. $C_{267}H_{402}N_{64}O_{76}S_6$; mol wt 5916.82. C 54.20%, H 6.85%, N 15.15%, O 20.55%, S 3.25%. Soluble long-acting basal insulin analog. Prepn: S. Havelund *et al.*, WO 9507931 (1995 to Novo Nordisk); and albumin binding affinity: P. Kurtzhals *et al.*, *Biochem. J.* 312, 725 (1995). Clinical pharmacokinetics: T. Danne *et al.*, *Diabetes Care* 26, 3087 (2003). Pharmacodynamic profile: J. Plank *et al.*, *ibid.* 28, 1107 (2005). Clinical comparison with NPH insulin in type 1 diabetes: P. Home *et al.*, *ibid.* 27, 1081 (2004). Review of pharmacology and clinical experience: P. Home, P. Kurtzhals, *Expert Opin. Pharmacother.* 7, 325-343 (2006).

THERAP CAT: Antidiabetic.

4984. Insulin Glargine. [160337-95-1] 21 A -Glycine-30 B a-L-arginine-30 B b-L-arginine-insulin (human); [Gly(A21),Arg(B31),Arg(B32)]insulin (human); HOE-901; Lantus. Long-acting analog of human insulin produced by recombinant DNA technology. Prepn: M. Dörschug, DE 3837825; *idem*, US 5656722 (1990, 1997 both to Hoechst). Characterization of receptor interaction: L. Berti *et al.*, *Horm. Metab. Res.* 30, 123 (1998). Clinical pharmacodynamics: L. Heinemann *et al.*, *Diabetes Care* 23, 644 (2000); pharmacokinetics: D. R. Owens *et al.*, *ibid.* 813. Clinical trial in type 1 diabetes: R. E. Ratner *et al.*, *ibid.* 639. Review of clinical experience: P. S. Gillies *et al.*, *Drugs* 59, 253-260 (2000).

pI 6.7. Sol in acid pH. Insol at physiological pH.

THERAP CAT: Antidiabetic.

4985. Insulin Glulisine. [207748-29-6] 3 B -L-Lysine-29 B -L-glutamic acid-insulin (human); [Lys(B3),Glu(B29)]-insulin (human); HMR-1964; Apidra. $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$; mol wt 5822.58. C 53.22%, H 6.65%, N 15.40%, O 21.43%, S 3.30%. Rapid-acting insulin analog produced in *E. coli* by recombinant DNA technology. Identical to human insulin except for 2 amino acid substitutions. Prepn: J. Ertl *et al.*, EP 885961 (1998 to Hoechst Marion Roussel); *idem*, US 6221633 (2001 to Aventis). Evaluation of mitogenic potential: I. Rakatzi *et al.*, *Diabetes* 52, 2227 (2003); of β -cell protective effect: *idem et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 310, 852 (2003). Clinical trial in type 2 diabetes: G. Dailey *et al.*, *Diabetes Care* 27, 2363 (2004). Review: S. K. Garg *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 643-651 (2005).

THERAP CAT: Antidiabetic.

4986. Insulin-like Growth Factors. IGFs. Family of conserved peptide hormones structurally homologous with insulin. Two major circulating forms mediate the growth promoting effects of somatotropin, *q.v.* IGF-I regulates both prenatal and postnatal growth; IGF-II is a key factor in fetal development. IGFs are produced primarily in the liver under the regulation of growth hormone; also produced locally by most tissues. Transported in the serum by *IGF binding proteins* (or *IGFBP*) that prolong the half-life and regulate the metabolic effects of IGFs. Discovered and termed *sulphation factors* because of their ability to stimulate the incorporation of sulfate by cartilage: W. D. Salmon, W. H. Daughaday, *J. Lab. Clin. Med.* 49, 825 (1957). These peptides have also been referred to as *NSILA-S*, or non-suppressible insulin-like acting substance. The designation *somatomedin* was proposed to connote the intermediary relationship to somatotropin: W. H. Daughaday *et al.*, *Nature* 235, 107 (1972). Discussion of nomenclature: *idem et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65, 1075 (1987). Isoln, chemical characterization, biological properties of IGF-I and IGF-II: E. Rinderknecht, R. E. Humbel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 2365, 4379 (1976). Amino acid sequence of IGF-I: *idem*, *J. Biol. Chem.* 253, 2769 (1978); of IGF-II: *idem*, *FEBS Lett.* 89, 283 (1978). Total synthesis of human IGF-I: C. H. Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 2216 (1983); of human IGF-II: *idem*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 127, 420 (1985). Review of molecular biology: W. H. Daughaday, P. Rotwein, *Endocr. Rev.* 10, 68-91 (1989); of mechanism of action: A. Spagnoli, R. C. Rosenfeld, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 25, 615-631 (1996). Review of IGF binding proteins: D. R. Clemmons, *Cyto-*

kine Growth Factor Rev. 8, 45-62 (1997). Reviews: C. E. H. Stewart, P. Rotwein, *Physiol. Rev.* 76, 1005-1026 (1996); D. Le Roith, *N. Engl. J. Med.* 336, 633-640 (1997).

Insulin-like Growth Factor I. [67763-96-6] IGF-I; somatomedin I; somatomedin C; SM-C. Single chain, basic protein containing 70 amino acid residues. Review of physiology and potential therapeutic uses: E. R. Froesch *et al.*, *Diabetes Metab. Rev.* 12, 195-215 (1996).

Insulin-like Growth Factor II. [67763-97-7] IGF-II; multiplication-stimulating activity II-2; MSA III-2. Single chain, slightly acidic protein containing 66 or 67 amino acid residues depending on the species.

Mecasermin. [68562-41-4] Human insulin-like growth factor I. $C_{331}H_{512}N_{94}O_{101}S_7$; mol wt 7648.63. *Myotrophin* and *Somason* are recombinant products. Clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis: D. J. Lange *et al.*, *Neurology* 47, Suppl. 2, S93 (1996).

THERAP CAT: In treatment of growth hormone insensitivity syndrome and insulin resistance.

4987. Insulin Lispro. [133107-64-9] 28 B -L-Lysine-29 B -L-prolineinsulin (human); [Lys(B28),Pro(B29)]-insulin (human); LY-275585; Humalog. Rapid-acting insulin analog produced in *E. coli* by recombinant DNA technology. Identical to human insulin except for the transposition of proline and lysine at positions 28 and 29 on the B chain. Prepn: R. E. Chance *et al.*, EP 383472; *idem*, US 5514646 (1990, 1996 both to Lilly). Study of immunogenicity: C. M. Zwickl *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 45, 524 (1995). General pharmacology: D. R. Helton *et al.*, *ibid.* 46, 91 (1996). Clinical comparison with regular human insulin: J. H. Anderson, Jr. *et al.*, *Diabetes* 46, 265 (1997). Review of development and pharmacokinetics: F. Holleman, J. B. L. Hoekstra, *N. Engl. J. Med.* 337, 176-183 (1997); of clinical trials: V. A. Koivisto, *Ann. Med.* 30, 260-266 (1998). Series of articles on pharmacology and clinical experience: *Acta Clin. Belg.* 54, 233-254 (1999).

THERAP CAT: Antidiabetic.

4988. Integrins. Family of transmembrane glycoproteins involved in cellular adhesion and signal transduction. Name derived from their ability to "integrate" activities of the extracellular matrix (ECM) and the cytoskeleton. Integrins exhibit widespread evolutionary distribution: identified in mammals and other vertebrates, insects, and yeast; homologues have been identified in plants. At least 20 have been identified in mammals; composed of $\alpha\beta$ heterodimers selected from among 16 α and 8 β subunits. The α subunits vary in size from 120-200 kDa with ~1000 amino acid residues and usually consist of a heavy and light chain joined by a disulfide bond; β subunits generally range from 90-120 kDa with ~800 amino acids. Three major subfamilies have been characterized. Most integrins bind to the Arg-Gly-Asp (RGD) amino acid sequence found on components of the ECM, such as fibronectin, *q.v.* Others bind to cell membrane proteins, such as the intercellular cell adhesion molecules (ICAMs), or to soluble ligands, such as fibrinogen, *q.v.* Several recognize more than one ligand. Integrins anchor cells to the ECM or to adjacent cells, regulate cell spreading and motility, and transduce extracellular stimuli into a variety of intracellular signals. Implicated in a variety of physiological processes including embryological development, wound healing, immune functions, thrombosis, and metastasis. Identification of membrane glycoproteins involved in cell adhesion: D. E. Wylie *et al.*, *J. Cell Biol.* 80, 385 (1979). Identification of the transmembrane link between the ECM and the cytoskeleton: J. W. Tamkun *et al.*, *Cell* 46, 271 (1986). Description of integrin family: R. O. Hynes, *ibid.* 48, 549 (1987); C. A. Buck, A. F. Horwitz, *Annu. Rev. Cell Biol.* 3, 179-205 (1987). Role of RGD sequence in cell adhesion: E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* 238, 491 (1987). Review of integrin structure and ligand binding: A. Sonnenberg, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 184, 7-35 (1993); D. S. Tuckwell, M. J. Humphries, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 15, 149-171 (1993). Review of pharmacology: D. Cox *et al.*, *Med. Res. Rev.* 14, 195-228 (1994). Review of role in signal transduction: A. Richardson, J. T. Parsons, *BioEssays* 17, 229-236 (1995); E. A. Clark, J. S. Brugge, *Science* 268, 233-239 (1995).

β_1 -Integrins. VLA antigens; VLA integrins; very late activation antigens. Widely distributed on various cell types. Share a common β_1 chain complexed with various α chains. Bind to ECM components such as fibronectin, collagen, laminin. Ca^{2+}/Mg^{2+} -de-

PÁNCREAS ENDOCRINO Y CONTROL GLUCÉMICO

- La insulina es sintetizada y segregada por las células β de los islotes pancreáticos.
- La glucosa es el sustrato fundamental que estimula la liberación de la hormona. La metabolización de la glucosa genera ATP el cual, al bloquear el canal K_{ATP} , inicia el proceso secretor.
- La insulina reduce la glucemia al:
 - Aumentar la captación periférica de glucosa (tejidos muscular y adiposo).
 - Incrementar la síntesis de glucógeno.
 - Reducir la gluconeogénesis y glucogenólisis.
- La insulina induce adipogénesis y ejerce efectos anabólicos.
- La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica, que cursa con hiperglucemia.
 - Tipo 1 (insulinodependiente): hay deficiencia total de la hormona.
 - Tipo 2 (no dependiente de insulina, al menos en las fases iniciales): se establece resistencia periférica a las acciones de la hormona y existen alteraciones en el proceso insulinosecretor.

mento en la síntesis de ácidos grasos en el hígado, eleva los niveles de malonil-CoA, reduciendo por lo tanto la concentración de carnitina, lo que impide el transporte intramitocondrial y la oxidación de ácidos grasos y, por consiguiente, la formación de cuerpos cetónicos.

La insulina deprime la secreción de VLDL e impide la organización y el ensamblaje de las VLDL.

Todas estas variadas y complejas acciones no se ponen de manifiesto con los mismos niveles circulantes de insulina: la inhibición de la lipólisis, el efecto más sensible a la hormona, aparece con concentraciones menores, siguiendo este mismo orden de sensibilidad la supresión de la gluconeogénesis y la captación periférica de glucosa.

Efectos sobre el metabolismo proteico

La insulina promueve la captación de aminoácidos en el músculo y aumenta la síntesis proteica. Asimismo, disminuye el catabolismo proteico e inhibe la oxidación hepática de aminoácidos. El aumento de la síntesis de proteínas y el bloqueo de su degradación es facilitado por la mTOR-cinasa (*target of rapamycin*).

Además de facilitar el transporte de iones (K^+ , Ca^{2+}) al interior de la célula, la insulina desempeña un papel muy importante en la estimulación, la proliferación celular, el crecimiento y el desarrollo. Estas complejas funciones están mediadas por la vía RAS (fig. 37-2). Su activación da lugar a una cascada de serininasas, que culmina con la activación de ERK (*extracellular signal-regulated kinase MAP-kinase*); ésta, una vez translocada al interior del núcleo, cataliza la fosforilación de factores de transcripción, iniciando un programa que conduce a la proliferación y diferenciación celulares.

Otras acciones

La insulina ejerce además efectos hemodinámicos muy importantes. Es vasodilatadora, acción que se pone de mani-

fiesto especialmente en los vasos de la musculatura estriada, donde mejora el flujo y la perfusión. La hormona atenúa además las respuestas mediadas por otros agentes vasoconstrictores. La acción vasodilatadora parece estar mediada por la producción y liberación de óxido nítrico. Se han descrito receptores para la insulina en el endotelio y la capa muscular. De este modo, y canalizada la señal a través de las IP_3K y la PKB, se produciría la fosforilación y activación de la óxido nítrico-sintasa endotelial (NOSe) (fig. 37-2). Curiosa y paradójicamente, la hiperinsulinemia puede conducir a un estado de hipertensión, quizá como resultado de un aumento en la actividad simpática y un incremento en la reabsorción de Na^+ y H_2O en el riñón.

Recientes estudios han puesto de relieve una potente acción antiinflamatoria de la hormona. En concentraciones fisiológicas la insulina suprime la actividad del factor nuclear kappa B (NF- κ B), modula la actividad de las metaloproteinasas (responsables de la rotura de la placa de ateroma) y deprime la síntesis de trombina. Estas acciones ponen de manifiesto el papel inhibitorio primordial que la hormona puede ejercer en los procesos de aterogénesis, rotura de la placa y trombosis.

Es comprensible que este espectro de acción tan amplio siga un patrón temporal de evolución. Algunos de los efectos de la insulina se instauran en segundos o minutos (transporte de iones, reacciones de fosforilación). Otros pueden requerir horas (síntesis proteica), y algunos, varios días (proliferación y diferenciación celulares).

Preparados de insulina

Todas las insulinas disponibles en el mercado son prácticamente idénticas a la hormona natural y ejercen los efectos propios de ésta, aunque se han realizado ligeras modificaciones en la molécula original que son responsables de las diferencias cinéticas que caracterizan a cada preparado (tabla 37-2):

1. La **insulina regular**, con pH neutro y acción rápida, además de por vía subcutánea, es la única que puede ser administrada por vía intramuscular o intravenosa; de ahí que sea la utilizada, en bolo intravenoso o en perfusión continua, ante emergencias diabéticas (cetoacidosis o coma hiperosmolar no cetótico). Si su administración es preprandial, hay que inyectarla 15-30 min antes de las comidas.

2. **Lis-pro** y **Aspart** son análogos de la insulina, proteínas similares a la hormona humana en estructura y función biológicas: en Lis-pro se ha invertido la posición de los aminoácidos prolina y lisina de la cadena B (normalmente en posición 28 y 29); Aspart presenta, en posición 28, un residuo de ácido aspártico en sustitución de la prolina. Estos dos análogos tienen una acción ultracorta, por lo que deben administrarse justo antes de las comidas. En comparación con la insulina regular, inician su acción de forma más precoz al permanecer en forma monomérica y sin formar hexámeros, por lo que se absorben con facilidad. Así, consiguen el control posprandial de la glucemia y reducen el riesgo de hipoglucemia en ayunas.

Tabla 37-2. Características diferenciales de las insulinas*

TIPO DE INSULINA	INICIO DE ACCIÓN	PICO MÁXIMO	DURACIÓN DEL EFECTO (horas)
Efecto breve			
<i>Acción ultracorta</i>			
Lis-pro	10-15 min	30-60 min	2-4
Aspart	10-15 min	30-60 min	2-4
<i>Acción rápida</i>			
Regular	30-60 min	2-4 horas	6-8
Efecto amplio			
<i>Acción intermedia</i>			
NPH	1-2 horas	4-8 horas	12-22
Lenta	2-4 horas	7-10 horas	14-24
NPL	1,5-3 horas	6-10 horas	12-18
<i>Acción prolongada</i>			
Ultralenta	3-4 horas	10-6 horas	26-30
Glargina	4-5 horas	—	24
DETENIDA	6-8 hs	—	24

* Los tiempos indicados son aproximados, pues variarán según aspectos farmacocinéticos propios de cada preparado.

3. Las insulinas de efecto amplio (con **inicio de acción intermedia o prolongada**) se utilizan para proporcionar unos niveles de insulinemia basal. Deben administrarse 30-45 min antes de la ingesta o bien al acostarse.

4. El acrónimo **NPH**, iniciales de *neutral protamin* Hagedorn, hace referencia a la insulina neutra (isofánica) asociada a cristales de protamina (que enlentecen su absorción), formulación surgida del grupo danés dirigido por el profesor Hagedorn.

5. La insulina **lenta** debe su retraso en la absorción y su actividad prolongada a la suspensión con cristales de cinc (30 % cristalina + 70 % amorfa), utilizando acetato como tampón.

6. El acrónimo **NPL** corresponde a insulina Lis-pro cristalizada con sulfato de protamina, que le confiere propiedades de inicio de acción y duración del efecto similares a las de la insulina NPH. Recientemente se ha introducido el análogo de Aspart asociado a protamina, cuya farmacocinética también es similar a la de las insulinas intermedias.

7. Existen **combinaciones** de insulina regular con NPH (así como de Lis-pro y NPL) que contienen diferentes proporciones de cada preparado, útil para pacientes ancianos o con problemas visuales a fin de evitarles la elaboración de la mezcla prescrita.

8. La insulina **ultralenta**, con inicio de acción prolongado y efecto amplio, también consiste en una suspensión con cinc (100 % cristalina) y tampón acetato.

9. La insulina **glargina** es un análogo con inicio de acción y duración de efecto similares a los de la ultralenta; en aquélla se sustituye en la cadena A la asparragina en posición 21 por un residuo de glicina y se elonga el extremo terminal de la cadena B con dos residuos de arginina. Mantiene niveles basales de insulinemia, sin picos y con menor riesgo de hipoglucemia en los periodos interprandiales; se administra una sola vez al día (antes del desayuno o cena).

na y se elonga el extremo terminal de la cadena B con dos residuos de arginina. Mantiene niveles basales de insulinemia, sin picos y con menor riesgo de hipoglucemia en los periodos interprandiales; se administra una sola vez al día (antes del desayuno o cena).

Estas formulaciones de insulina exógena que reciben los pacientes diabéticos, bien para reemplazar a la hormona que no sintetizan (DM de tipo 1), bien para reforzar las acciones de una hormona que, aunque sí la sintetizan, se secreta o actúa de modo inapropiado (DM de tipo 2), se obtienen a partir de: a) especies animales, cuya insulina guarda una elevada similitud estructural con la hormona humana (insulina de origen bovino o porcino), o b) técnicas de recombinación genética, elaborando insulina humana mediante manipulación del ADN de la hormona de origen porcino (insulina semisintética), o utilizando cepas de *Escherichia coli* (K12) o de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (insulina sintética), con lo que se obtiene una molécula prácticamente idéntica a la hormona circulante en condiciones fisiológicas y es el tipo de insulina más utilizado en la actualidad.

Los preparados de insulina comercializados sólo pueden administrarse por vía parenteral, concretamente por vía subcutánea (con las excepciones comentadas en relación con la insulina regular), aunque se están ensayando nuevas formas (oral, inhalada). Para la administración subcutánea de insulina se pueden utilizar jeringas (clásicas o precargadas), plumas o bolígrafos con cartuchos con la hormona, y «bombas de insulina» (dispositivos de infusión constante de hormona subcutánea, pero

que actualmente sólo permiten utilizar insulina regular, aunque se están realizando ensayos clínicos con los análogos de acción ultracorta).

Tanto la potencia como las dosis de insulina se miden en unidades (U); una **unidad internacional** corresponde a 0,035 mg (6 nmol) de insulina humana anhidra y, por lo tanto, representa la misma cantidad de actividad hipoglucemiante para cada tipo de insulina. En la mayoría de los países los preparados contienen 100 U/ml y se califican como insulina «U-100»; sin embargo, en algunas regiones aún pueden dispensar diluciones de 40 U/ml u 80 U/ml, que se denominan insulina «U-40» o «U-80», respectivamente.

Indicaciones terapéuticas y posología

El tratamiento con insulina tiene unas indicaciones definitivas, como la DM de tipo 1, y otras relativas o transitorias (tabla 37-3). Asimismo, se emplea en situaciones en que esté formalmente contraindicado el uso de hipoglucemiantes orales (v. tabla 37-8).

El tratamiento con insulina necesariamente ha de ser individualizado: no existe la dosis ni la pauta ideal, sino que cada diabético tiene su propia dosis y su propia pauta.

En los diabéticos de tipo 2 que inicien insulino-terapia asociada a hipoglucemiantes orales, suele bastar con una dosis de insulina de efecto amplio

(tabla 37-2) antes de acostarse; cuando requieran más de 30 U/día, se repartirá en dos dosis (dos tercios antes del desayuno y un tercio antes de la cena).

Los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), amplio ensayo clínico aleatorizado en el que se compararon pautas de insulino-terapia convencional con intensiva, demostraron que esta última lograba retrasar (e incluso revertir) la aparición de complicaciones metadiabéticas en diabéticos de tipo 1. Desde entonces, la pauta más generalizada (en DM de tipo 1, de tipo 2 avanzada o gestacional) es la insulino-terapia intensiva, también denominada *pauta de dosis múltiples*. Consiste en mezclar insulinas de acción ultracorta o rápida (inyectadas antes de las comidas principales pues, debido a su semivida breve, controlarán las variaciones de glucemia posprandiales) con insulinas de acción intermedia o prolongada (en 1 o 2 dosis diarias, cuyo efecto amplio permite mantener niveles de insulinemia basal). Así, la dosis diaria total debe dividirse entre las insulinas de efecto breve (40 % de la dosis total) y las de semivida amplia (60 % de la dosis), repartidas de forma proporcional a lo largo del día.

Por último, es importante evaluar periódicamente a los pacientes para ajustar las dosis y distribución de insulina diaria de acuerdo con los datos del autocontrol de glucemias.

Factores determinantes de la absorción

Tras la administración subcutánea de insulina, diversos factores pueden influir en la absorción y/o biodisponibilidad de la hormona, los cuales deben considerarse en el momento de valorar el éxito o fracaso de la insulino-terapia.

Lugar de inyección. La absorción de insulina varía según el lugar anatómico de la inyección, y se ha demostrado que la velocidad de absorción es decreciente, adoptando el siguiente orden: abdomen > antebrazos > muslos > glúteos.

Tasa de absorción. Circunstancias que incrementan el flujo sanguíneo en el sitio de inyección (masaje en la zona, calor local, aumento de la temperatura ambiente, ejercitar la extremidad en la que se ha administrado la hormona) dan lugar a mayor absorción de la insulina.

Profundidad de la inyección. Dependiendo del ángulo de inclinación de la aguja en el lugar de inyección, puede suceder que la insulina no sea depositada en el tejido subcutáneo, sino en la dermis

Tabla 37-3. Indicaciones del tratamiento con insulina

Definitivas

Diabetes tipo 1

Diabetes tipo 2, en caso de:

- Fracaso de los fármacos orales para conseguir un buen control glucémico
- Contraindicaciones generales para los hipoglucemiantes orales
- Complicaciones metadiabéticas con cifras elevadas de HbA1c
- Ante complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes:
 - Cetoacidosis diabética
 - Coma hiperosmolar no cetósico
 - Diabetes secundaria a enfermedad pancreática

Transitorias

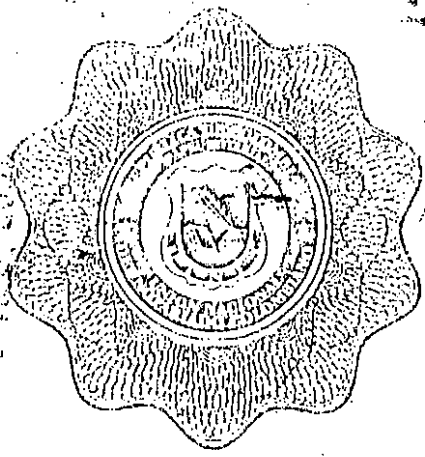
Diabetes gestacional

Diabetes de tipo 2 en situación de:

- Gestación o lactancia
- Enfermedad febril intercurrente grave
- Intervenciones quirúrgicas
- Traumatismo grave
- Enfermedad aguda: infarto de miocardio, accidente cerebral vascular, etc.
- Tratamiento esteroideo

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

110419
AA 8569987



REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA N°. 2182

2011-11-02

REPUBLICA DE COLOMBIA
FECHA DE OTORGA: 02 NOV 2011
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ TREINTA Y TRES (23),
NOTARIA 75 BOGOTÁ D.C.

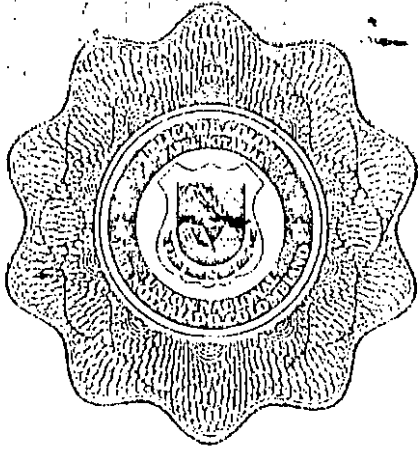
DE AGOSTO - - - - -
DEL DOS MIL DOS (2002).
ACTOS: PODER GENERAL. - - - - -
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE
REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - - - -
A: TITO NOE PARRA MURILLO. - - - - -
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES
(33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA
QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS: - - - - -
COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula
de ciudadanía número 17.125.100 de Bogotá, 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

12

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, contencioso administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: - - - - -

a) En cuanto a **DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL DOCUMENTO QUE HE TENIDO A LA VISTA** señas comerciales, depósitos de marcas, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIA 75-BOGOTÁ D.C.
02 NOV 2011
DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL DOCUMENTO
QUE HE TENIDO A LA VISTA



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 si que promueva LAFRANCOL S.A., se promuevan contra esta; - - - - -

b) Para que en todos los casos determinados tanto 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

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

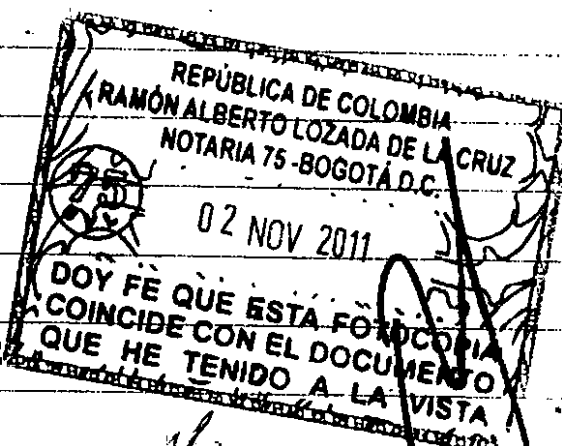
RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. N°.

TEL. N°.

LAFRANCOL S.A.

NIT.-



DIANA BEATRIZ LOPEZ

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

Se da de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en

6/C. tiles con destino a Interesado

Sumario 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 : CRA. 1 NRO. 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CRA. 1 NRO. 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
E.P. 1786	16/05/2011 NOTARIA TERCERA DE CALI	24/05/2011 6318	IX

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES: 1) FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE 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. 2) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. 3) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. 4) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 5) 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. 6) 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. 7) ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES REFERIDAS, PODRÁ REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD, DE GESTIÓN DE LICENCIAS, REGISTROS DE EXPORTACIÓN O IMPORTACIÓN, CONVENIOS RELATIVOS A ESAS ACTIVIDADES Y LOS ACTOS RELACIONADOS CON EL MISMO.

PARÁGRAFO: LA SOCIEDAD NO PODRÁ CONSTITUIRSE GARANTE, NI FIADORA DE OBLIGACIONES DISTINTAS DE LAS PROPIAS, NI GARANTIZAR CON SUS BIENES OBLIGACIONES DE TERCEROS, A MENOS QUE LO AUTORICE EN CADA CASO LA JUNTA DIRECTIVA CON EL VOTO DE LA TOTALIDAD DE LOS MIEMBROS PRESENTES EN LA REUNIÓN CORRESPONDIENTE.

CERTIFICA

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD.

LA DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTARÁN A CARGO DE: 1. LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2. LA JUNTA DIRECTIVA; 3. LOS REPRESENTANTES LEGALES.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, ADEMÁS DE LAS ESTABLECIDAS EN LA LEY, ESTE ÓRGANO TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES, ENTRE OTRAS: 5) DELEGAR EN LA JUNTA DIRECTIVA, CUANDO LO ESTIME OPORTUNO, ALGUNA O ALGUNAS DE SUS FUNCIONES CUYA DELEGACIÓN NO ESTÉ PROHIBIDA POR LA LEY O POR LOS ESTATUTOS; 9) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE



LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACIÓN Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS; 10) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACIÓN A LA SOCIEDAD; 11) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; 12) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; 13) DECRETAR LA PRÓRROGA DEL TÉRMINO DE DURACIÓN DE LA SOCIEDAD; 14) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 15) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACIÓN ESTATUTARIA; 16) DISPONER LA ESCISIÓN, FUSIÓN O TRANSFORMACIÓN DE LA SOCIEDAD; 17) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 19) ADOPTAR TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS Y EL INTERÉS DE LOS ACCIONISTAS Y DE LA SOCIEDAD. 20) LAS QUE POR LEY Y POR SU CONDICIÓN DE SUPREMO ÓRGANO SOCIAL NATURALMENTE LE CORRESPONDAN Y NO ESTÉN ASIGNADAS A OTRO ÓRGANO SOCIETARIO.

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS... LAS SUPLENCIAS SERÁN NUMÉRICAS...

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, ADEMÁS DE LAS FUNCIONES DE LEY, ENTRE OTRAS: 2) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, NOMBRAR A QUIEN DEBA EJERCERLOS, 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. 3) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA. 9) 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 PROCESO CONCURSAL CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL. 17) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6.000 SMMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJEROS, 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. 18) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UN SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (USD\$1.500.000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES. 19) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS. 20) 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. 22) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS. 26) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES. 27) 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. 29) LAS DEMÁS QUE LE ASIGNEN LOS ESTATUTOS Y LAS LEYES SOBRE LA MATERIA.

REPRESENTACIÓN LEGAL. ADMINISTRACIÓN.

LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER

REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, 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 PARA OTROS REPRESENTANTES LEGALES.

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 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, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS Y ENTIDADES DEL EXTERIOR, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL 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: 1) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO 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, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, CON GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJERAS, 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. 2) 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. 3) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. 4)



LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. 5) 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. 6) 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. 7) 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. 8) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. 9) 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. 10) 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. 11) 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. 12) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

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

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

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

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

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

CERTIFICA

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

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

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

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL FIRMA
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
NIT.860005813-4

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$40,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 4,000,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL SUSCRITO: \$20,150,975,220
NUMERO DE ACCIONES: 2,015,097,522
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL PAGADO: \$20,150,975,220
NUMERO DE ACCIONES: 2,015,097,522
VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA

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

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES 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 CUALQUIERA TIPO 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
INSCRIPCIÓN: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE JUNIO DEL 2011
INSCRIPCION: 22 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NRO. 7772 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, ARTÍCULO 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 EN LIQUIDACION

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, ARTICULO 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

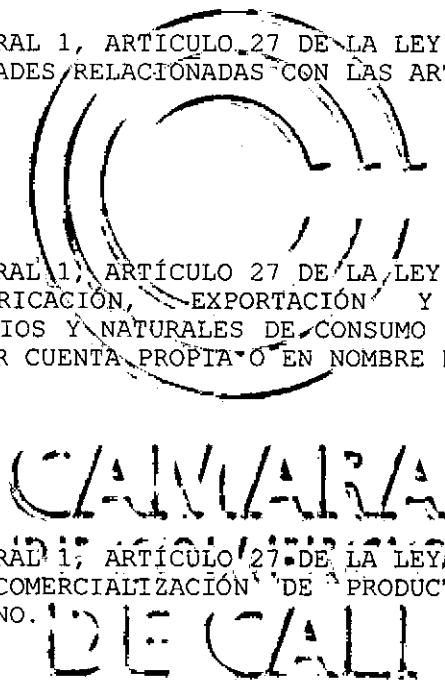
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

ACTIVIDAD:FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR



78

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.S.

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

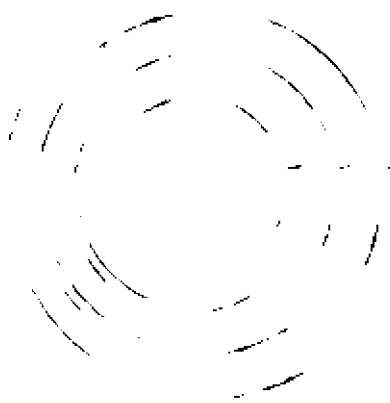
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO 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 10 DIAS DEL MES DE OCTUBRE DEL AÑO 2011 HORA: 12:49:20 PM

A M Z 
ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE
CAMARA DE COMERCIO DE CALI



5/25/2019
 10:29 AM
 25.0000