



No. 11-040295- -00001-0000

Fecha: 2011-12-19 17:09:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

FORMULARIO L

1

OPOSICIÓN A SOLICITUD DE:

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

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 11-040295
Solicitante: ALMIRALL S.A.
Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Título de la nueva creación o denominación del signo NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMIDOTIADIAZOL
Gaceta: No. 632 DE 20/SEP/2011 N.P. 1168

3

OPOSITOR

Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
Dirección: CRA. 1 # 46-84
Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE
Lugar de Constitución: CALI- VALLE
Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790
E- mail:

IDENTIFICACIÓN

- | | |
|-------------------------------|---|
| ☐ C.C. | ☒ NIT |
| ☐ C.E. | ☐ Otro |

Cual
Número 890.301.463-8

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO
Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTÁ
Teléfono: 7422525 Fax: 7424092
E- mail:

IDENTIFICACIÓN

- | | |
|--|-------------------------------|
| ☒ C.C. | ☐ NIT |
| ☐ C.E. | ☐ Otro |

Cual
Número 79.579.680 T.P. 71.168

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

Causal:
Signo fundamento de la oposición:
Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición):
Justificación: VER ANEXO

5

PRÓROGA

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| ☐ SI | ☐ NO |
|-----------------------------|-----------------------------|

Comprobante de pago No. _____

Fecha: _____

6

INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| ☐ SI | ☐ NO |
|-----------------------------|-----------------------------|

Comprobante de pago No. _____

Fecha: _____

7

CONCEPTO DE OPOSICIÓN

- | | |
|--|-----------------------------|
| ☒ SI | ☐ NO |
|--|-----------------------------|

Comprobante de pago No. _____

11-121759

Fecha 15-dic-11

PTRES F.
21
1

8 ANEXOS

☐ SI

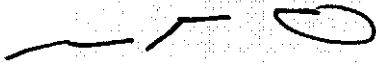
☐ NO

- ☐ 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.

9 Nombre y firma

Nombre: MAURICIO RENDON OSORIO

Firma


C.C. 80.873.989 T.P. 1999929

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 - 121759

Bogotá D.C., Diciembre 15 de 2011 - 14:05:06

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	24813320	12/12/2011	5.168.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295- -00001-0000

Fecha: 2011-12-19 17:09:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

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

Diciembre 15 de 2011 - 14:05:06

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

REF: Expediente: 11-040295

TÍTULO SOLICITADO: NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMIDOTIADIAZOL

PUBLICACIÓN: GACETA 632 del 20 de septiembre de 2011, N° de publicación 1168.

SOLICITANTE: ALMIRALL S.A.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

MAURICIO RENDÓN OSORIO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 199929 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 11-040295, 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 2-amidotiadiazol junto a otros ingredientes activos monoclonales, 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 Rituximab, Alemtuzumab, Daclizumab, Ciclosporina, Tacrolimus, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones 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 Rituximab se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo obtuvo derechos 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. Por su parte, encontramos que la molécula Alemtuzumab ostenta beneficios patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 8907452 y US 5846534** (Años 1989 y 1998) respectivamente. De igual forma, observamos que la molécula Daclizumab obtuvo derecho patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 5530101** (Año 1996). Así mismo, observamos que la molécula Ciclosporina ostenta beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 4117118** (Año 1978). Finalmente, puede observarse que el principio activo Tacrolimus ostenta beneficio patentario concedido por la Oficina Europea de Patentes, **No. EP 184162** (Año 1986).

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inmunes 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 de acuerdo con sus puntos No. 3 y 4, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y además la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. En consecuencia, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Sobre el particular, vale la pena traer a colación algunas consideraciones realizadas por el Doctor Carlos Correa sobre la patentabilidad de los métodos de tratamiento. Además que están expresamente excluidos del beneficio de patente en la Decisión 486 de la CAN, el mencionado ha señalado: *"En muchos casos, una reivindicación que revela un método de tratamiento puede no reconocerse a primera vista, dado que en ella se puede hacer referencia, por ejemplo, a composiciones farmacéuticas o principios activos conocidos que no se encuentran caracterizados por su formulación o por rasgos intrínsecos, sino por su dosis o forma de administración. Es importante, por lo tanto, examinar las reivindicaciones cuidadosamente para identificar y manejar, adecuadamente, los casos en que, bajo la apariencia de reivindicaciones de productos (principio activo, composiciones, combinaciones), lo que realmente se divulga es un método de tratamiento. (...) El Acuerdo sobre los ADPIC (artículo 27.2) permite explícitamente a los Miembros excluir de la protección de patentes los métodos de tratamiento médico, diagnóstico y cirugía, y muchos países siguen este lineamiento. Si se ha dispuesto esta exclusión, se deben rechazar las reivindicaciones que describen tales métodos, o las que equivalen a los mismos. (...) "Los métodos de tratamiento, incluso los de prevención, diagnóstico o profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad..."*¹.

¹ Correa, Carlos. *Pautas para el examen de patentes farmacéuticas. Una perspectiva desde la Salud Pública*. Universidad de Buenos Aires. 2008. Páginas 19 y 20.

Adicionalmente, como punto central, es imprescindible señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, *"El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un "descubrimiento" y no una "invención", dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio"*² (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). En estos términos, está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1422. (RITUXIMAB)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 42. (ALEMTUZUMAB)

² Op Cit. Correa, Carlos. Página 8.

3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 472. (DACLIZUMAB)
4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 461. (CICLOSPORINA)
5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1550. (TACROLIMUS)

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,

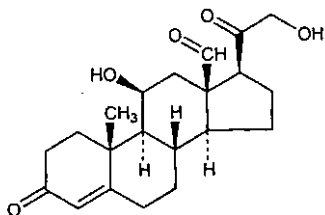
Atentamente,



MAURICIO RENDÓN OSORIO

C.C. 80.873.989 DE BOGOTÁ.

T.P. 199929 C.S.J.



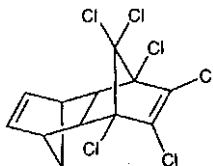
Hydrated crystals from dilute acetone, mp 108-112° (when anhydrous mp 164°). $[\alpha]_D^{25} +152.2^\circ$ (anhydrous; $c = 2$ in acetone). $[\alpha]_D^{25} +161^\circ$ ($c = 0.1$ in chloroform). uv max: 240 nm ($\log \epsilon$ 4.20 for the monohydrate; ϵ_{mol} 15,000 for the anhydrous).

21-Acetate. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$. Synthesis: Wettstein *et al.*; Jeger, US 3002972 and US 3014029 (both 1958 to Ciba). Flat needles from acetone + ether, mp 198-199°. $[\alpha]_D^{24} +121.7^\circ$ ($c = 0.71$ in chloroform).

THERAP CAT: Mineralocorticoid.

THERAP CAT (VET): Mineralocorticoid.

226. Aldrin. [309-00-2] 1,2,3,4,10,10-Hexachloro-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-dimethanonaphthalene; HHDN; compd 118; Octalene. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_6$; mol wt 364.91. C 39.50%, H 2.21%, Cl 58.29%. Chlorinated hydrocarbon insecticide; readily metabolized to dieldrin, *q.v.* Activity: C. W. Kearns *et al.*, *J. Econ. Entomol.* 42, 127 (1949). Prepn of aldrin and *endo,endo*-isomer: Lidov, US 2635977 (1953 to Shell). Alternate syntheses: Schmerling, US 2911447 (1959 to Universal Oil Prod.); Korte, Rechmeier, *Ann.* 656, 131 (1962). Toxicity study: T. B. Gaines, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14, 515 (1969). Review of toxicology and human exposure: *Toxicological Profile for Aldrin/Dieldrin* (PB2003-100134, 2002) 354 pp.



Crystals, mp 104°. Vapor pressure at 20°: 7.5×10^{-5} mm Hg. Very sol in most organic solvents. Practically insol in water. Stable in presence of organic and inorganic alkalis; stable to the action of hydrated metal chlorides. LD_{50} in male, female rats (mg/kg): 39, 60 orally (Gaines).

***endo,endo*-Isomer.** Isodrin; compd 711. Crystals, mp 240-242°. LD_{50} in male, female rats (mg/kg): 15, 7.0 orally (Gaines).

Caution: Potential symptoms of overexposure by ingestion, inhalation, or skin absorption are headache, dizziness; nausea, vomiting, malaise; myoclinic limb jerks; clonic and tonic convulsions; coma; hematuria, azotemia. Potential occupational carcinogen. See *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards* (DHHS/NIOSH 97-140, 2003) p 8; *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* vol. 2B, G. D. Clayton, F. E. Clayton, Eds. (Wiley-Interscience, New York, 4th ed., 1994) pp 1517-1523.

USE: Formerly as insecticide.

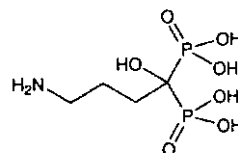
227. Alefacept. [222535-22-0] 1-92-LFA-3 (antigen) (human) fusion protein with immunoglobulin G1 (human hinge- $\text{C}_\text{H}2$ - $\text{C}_\text{H}3$ $\gamma 1$ -chain), dimer; human LFA-3-IgG1 fusion protein; LFA3 T1P; BG-9273; BG-9712; Amevive. Recombinant fusion protein consisting of the first extracellular domain of human leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3) fused to the hinge and $\text{C}_\text{H}2$ and $\text{C}_\text{H}3$ sequences of human IgG1. Expressed in Chinese hamster ovary cells; secreted as a glycosylated dimer, mol wt ~110 kDa. Antagonist at the CD2 receptor on T-lymphocytes and NK cells; inhibits T-cell proliferation. Prepn: B. P. Wallner *et al.*, EP 503648; *idem*, US 5547853 (1992, 1996 both to Biogen); and binding study: G. T. Miller *et al.*, *J. Exp. Med.* 178, 211 (1993). Pharmacology and ELISA determn in serum: P. L. Chisholm *et al.*, *Ther. Immunol.* 1, 205 (1994). Effect of glycosylation on pharmacokinetics: W. Meier *et al.*, *ibid.* 2, 159 (1995). Mechanism of action study: F. Chamian *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102,

2075 (2005). Clinical trial in psoriasis: C. N. Ellis *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 345, 248 (2001). Safety profile: B. Goffe *et al.*, *Clin. Ther.* 27, 1912 (2005). Review of clinical development in psoriasis: R. G. Langley *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 2327-2333 (2005). THERAP CAT: Antipsoriatic; immunosuppressant.

228. Alemtuzumab. [216503-57-0] Anti-(human CD52 (antigen)) immunoglobulin G1 (human-rat monoclonal CAM-PATH-1H $\gamma 1$ -chain) disulfide with human-rat monoclonal CAM-PATH-1H light chain, dimer; Campath-1H; LDP-03; Campath; MabCampath. Humanized monoclonal antibody directed against the pan-lymphocyte antigen, CD52. Induces complement-mediated cytotoxicity resulting in lymphocyte depletion. Prepn: L. Riechmann *et al.*, *Nature* 322, 323 (1988); H. Waldmann *et al.*, WO 8907452 (1989 to Medical Research Council); *idem*, US 5846534 (1998 to British Technology Group). Structure-activity study: J. Greenwood *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 23, 1098 (1993). Crystal structure of the antibody combining site: G. M. T. Cheetham *et al.*, *J. Mol. Biol.* 284, 85 (1998). Clinical evaluation in chronic lymphocytic leukemia: A. Osterborg *et al.*, *Br. J. Haematol.* 93, 151 (1996); in renal transplant patients: R. Calne *et al.*, *Transplantation* 68, 1613 (1999). Review: F. J. Dumont, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2, 139-160 (2001).

THERAP CAT: Antineoplastic; immunosuppressant.

229. Alendronic Acid. [66376-36-1] (4-Amino-1-hydroxybutylidene)bisphosphonic acid; α -hydroxy- δ -aminobutylidenediphosphonic acid; ABDP. $\text{C}_4\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{P}_2$; mol wt 249.10. C 19.29%, H 5.26%, N 5.62%, O 44.96%, P 24.87%. Bisphosphonate antiresorptive agent. Prepn: M. I. Kabachnik *et al.*, *Bull. Acad. Sci. USSR*, 27, 374 (1978). See also: BE 903519; G. Stai-baho, US 4705651 (1986, 1987 both to Gentili). Improved prepn: G. R. Kieczkowski *et al.*, *J. Org. Chem.* 60, 8310 (1995). Pharmacokinetics: J. H. Lin *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* 19, 926 (1991). Mechanism of action: M. Sato *et al.*, *J. Clin. Invest.* 88, 2095 (1991). Determn by HPLC in urine: W. F. Kline *et al.*, *J. Chromatogr.* 534, 139 (1990); by IC in pharmaceutical formulations: E. W. Tsai *et al.*, *ibid.* 596, 217 (1992). Clinical evaluation in malignant hypercalcaemia: R. Rizzoli *et al.*, *Int. J. Cancer* 50, 706 (1992). Clinical trial in postmenopausal osteoporosis: U. A. Liberman *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 333, 1437 (1995); in prevention of bone loss in women: D. Hosking *et al.*, *ibid.* 338, 485 (1998). Clinical trial in men with osteoporosis: E. Orwoll *et al.*, *ibid.* 343, 604 (2000).



Fine white powder, mp 233-235° (dec). pK_1 2.72 $\pm$ 0.05; pK_2 8.73 $\pm$ 0.05; pK_3 10.5 $\pm$ 0.1; pK_4 11.6 $\pm$ 0.1 at 25° (0.1M KCl).

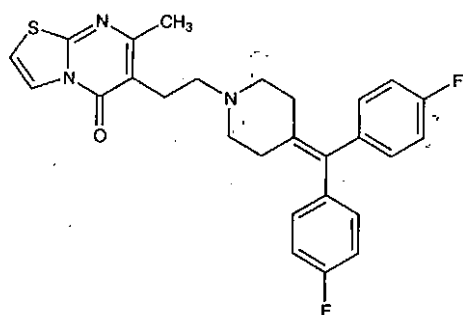
Monosodium salt trihydrate. [121268-17-5] Alendronate sodium; MK-217; G-704650; Adronat; Alendros; Bonalon; Dronal; Fosamac; Fosamax; Onclast. $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; mol wt 325.12. mp 257-262.5°. Sol in water; very slightly sol in alcohol. Practically insol in chloroform.

THERAP CAT: Bone resorption inhibitor.

230. Aletris. Star grass; starwort; true unicorn root; blazing star; colic root. Rhizome of *Aletris farinosa* L., *Liliaceae*. Habit. Eastern U.S., Ontario. *Constit.* Starch, diosgenin. Isolation of saponin: Marker *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 2620 (1940). Pharmacological studies: Butler, Costello, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 33, 177 (1944).

THERAP CAT: Antiflatulent.

231. Aleuritic Acid. [533-87-9] (9R,10S)-*rel*-9,10,16-Trihydroxyhexadecanoic acid; 9,10,16-trihydroxypalmitic acid; 8,9,15-trihydroxypentadecane-1-carboxylic acid. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_5$; mol wt 304.42. C 63.13%, H 10.60%, O 26.28%. One of the constituent acids of shellac. Obtained in 43% yield from dewaxed shellac: Schaeffer, Gardner, *Ind. Eng. Chem.* 30, 333 (1938); Gidvani, J.

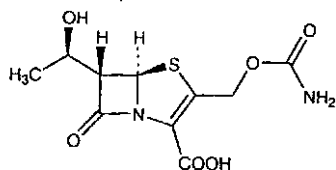


Crystals from acetonitrile, mp 145.5°. LD₅₀ in male, female mice, rats, dogs (mg/kg): 28.2, 28.2, 20.0, 22.2, 24.1, 33.2 i.v.; 626, 993, 956, 515, ~1280, 640-1280 orally (Awouters).

L-Tartrate. [93076-39-2] C₂₇H₂₃F₂N₃OS.C₄H₆O₆. Solid from 2-propanol, mp 198.7°.

THERAP CAT: Anxiolytic; antidepressant.

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

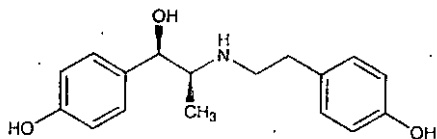


Sodium salt. [84845-58-9] FCE-22101. C₁₀H₁₁N₂NaO₆S; mol wt 310.26. [α]_D²⁰ +140°. uv max (H₂O): 258, 306 nm (ε 4150, 6030). LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 3872, 4393, 2000, 2201 i.v. (Brughera).

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

THERAP CAT: Antibacterial.

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

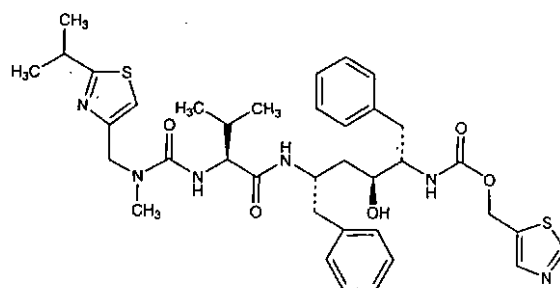


Base. Resinous mass, mp 88-90°.

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

THERAP CAT: Tocolytic.

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



THERAP CAT: Antiviral.

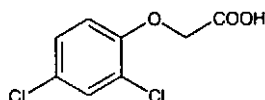
8239. Rituximab. [174722-31-7] Anti-(human CD20 antigen) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 γ₁-chain) disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 κ-chain, dimer; IDEC-C2B8; Mabthera; Rituxan. Genetically engineered chimeric murine-human monoclonal antibody directed against the CD20 antigen found on normal and malignant B lymphocyte surfaces. Contains murine light and heavy-chain variable regions and γ₁ heavy-chain and κ light chain human constant regions. Composed of 2 heavy chains of 451 amino acids and 2 light chains of 213 amino acids; approx mol wt 145 kD. Prepn: D. R. Anderson *et al.*, WO 9411026; *idem*, US 5763137 (1994, 1998 both to IDEC); M. E. Reff *et al.*, *Blood* 83, 435 (1994). HPLC determin of product purity: K. G. Moorhouse *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 16, 593 (1997). Clinical pharmacokinetics: N. L. 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. Zaja *et al.*, *Haematologica* 87, 189 (2002).

THERAP CAT: Antineoplastic.

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

D

2796. 2,4-D. [94-75-7] (2,4-Dichlorophenoxy)acetic acid; Trinoxol. $C_8H_6Cl_2O_3$; mol wt 221.04. C 43.47%, H 2.74%, Cl 32.08%, O 21.71%. Prep'd from 2,4-dichlorophenol and monochloroacetic acid in aq NaOH: Pokorny, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 1768 (1941); Foster, *GB 573476* (1945); by chlorination of molten phenoxyacetic acid: Manske, *US 2471575* (1949 to U.S. Rubber); from 2,4-dichlorophenol, sodium, and ethyl chloroacetate followed by hydrolysis of the ester: Haskelberg, *J. Org. Chem.* **12**, 426 (1947). Toxicology: V. K. Rowe, T. A. Hymas, *Am. J. Vet. Res.* **15**, 622 (1954); J. M. Way, *Residue Rev.* **26**, 37 (1969).



Crystals from benzene, mp 138°. bp_{0.4} 160°. Almost insol in water. Sol in organic solvents. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 368, 375 orally (Rowe, Hymas).

Sodium salt. $C_8H_5Cl_2NaO_3$. Needles from alc, dec 215°. Soly in water: 3.5%.

Isopropyl ester. Esteron 44. $C_{11}H_{12}Cl_2O_3$; mol wt 263.12. Liquid, d₂₅²⁵ 1.255-1.270. Solidifies at +5°. Sol in oil.

Butyl ester. Lironox; Weedone. $C_{12}H_{14}Cl_2O_3$; mol wt 277.14. Prep'n: Nagel, *DE 1144288* (1963 to Bayer), *C.A.* **59**, 6315e (1963).

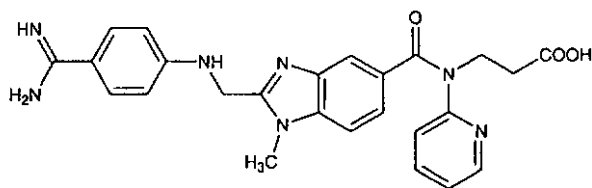
Amine salts. Sol in water. The following amines form useful salts: Dimethylamine, isopropylamine, triethylamine, diethanolamine, triethanolamine. These salts are much more sol than the sodium salt. A small amount of sequestering agent, such as ethylenediaminetetraacetic acid, is generally added to prevent complex formation in hard water.

Note: The name Hedonal was formerly a synonym for carbamic acid 1-methylbutyl ester.

Caution: Potential symptoms of overexposure to 2,4-D are weakness, stupor, hyporeflexia and muscle twitch; convulsions; dermatitis. See *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards* (DHHS/NIOSH 97-140, 1997) p 88.

USE: Herbicide. To increase latex output of old rubber trees.

2797. Dabigatran. [211914-51-1] *N*-[[2-[[[4-(Aminoiminomethyl)phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-*N*-2-pyridinyl-β-alanine; 3-[[2-[[[4-(carbamimidoyl)phenylamino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl]pyridin-2-ylamino]propionic acid; BIBR-953. $C_{25}H_{23}N_7O_3$; mol wt 471.51. C 63.68%, H 5.34%, N 20.79%, O 10.18%. Nonpeptide, direct thrombin inhibitor. Prep'n and crystal structure of complex with thrombin: N. Huel et al., *WO 9837075*; *idem*, *US 6087380* (1998, 2000 both to Boehringer, Ing.); *idem*, *J. Med. Chem.* **45**, 1757 (2002). Review of pharmacology: D. Mungall, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **3**, 905-907 (2002). Clinical pharmacokinetics: J. Stangier et al., *J. Clin. Pharmacol.* **45**, 555 (2005). Clinical evaluations in joint replacement: B. I. Eriksson et al., *J. Thromb. Haemostas.* **2**, 1573 (2004); *idem et al.*, *ibid.* **3**, 103 (2005).

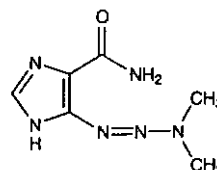


White crystals, mp 276-277°. Log P (*n*-octanol/buffer, pH 7.4): -2.4.

Etexilate. [211915-06-9] *N*-[[2-[[[4-[[[hexyloxy]carbonyl]amino]iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-*N*-2-pyridinyl-β-alanine ethyl ester; ethyl 3-[[[2-[[[4-[[[hexyloxy]carbonyl]amino]iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl](pyridin-2-yl)amino]propanoate; BIBR-1048; Rendix. $C_{34}H_{41}N_7O_5$; mol wt 627.73. Colorless crystals, mp 128-129°. Log P (*n*-octanol/buffer, pH 7.4): 2.6.

THERAP CAT: Antithrombotic.

2798. Dacarbazine. [4342-03-4] 5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide; 5(or 4)-(dimethyltriazeno)-imidazole-4(or 5)-carboxamide; DIC; DTIC; NSC-45388; Dacatic; DTIC-Dome; Deticene. $C_6H_{10}N_6O$; mol wt 182.18. C 39.56%, H 5.53%, N 46.13%, O 8.78%. First synthesized in 1959 at the Southern Research Institute. Prep'n: Shealy et al., *J. Org. Chem.* **27**, 2150 (1962); Hano et al., *Gann* **59**, 207 (1968), *C.A.* **69**, 42527g (1968). Antitumor activity: Shealy et al., *Biochem. Pharmacol.* **11**, 674 (1962); Hano et al., *Gann* **56**, 417 (1965), *C.A.* **63**, 18856g (1965). Mechanism of action studies: Saunders, Schultz, *Biochem. Pharmacol.* **19**, 911 (1970). Metabolism: Skibba et al., *ibid.* **20**, 43; Mizuno, Humphrey, *Cancer Chemother. Rep. Part 1* **56**, 465 (1972). Review: Carter, Friedman, *Eur. J. Cancer* **8**, 85-92 (1972), see also the series of articles on history, activity, mechanism of action and clinical studies: *Cancer Treat. Rep.* **60**, 123-214 (1976).



Ivory microcrystalline substance; explosive decomp 250-255°. Also reported as mp 205°, Hano et al., *loc. cit.* (1965). uv max (0.1*N* HCl): 223 nm (7500); (pH 7): 237 nm (11200); both solns protected from light. Stable in neutral soln in absence of light.

Caution: This substance is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-76.

THERAP CAT: Antineoplastic.

2799. Daclizumab. [152923-56-3] Anti-(human interleukin 2 receptor) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal clone 1H4 γ₁-chain) disulfide with human-mouse monoclonal clone 1H4 light chain, dimer; humanized anti-Tac; HAT; dacliximab; Ro-24-7375; Zenapax. Humanized monoclonal antibody directed against the α-subunit (p55 alpha, CD25, or Tac subunit) of the human interleukin-2 receptor (IL-2Rα) that is expressed on the surface of activated T lymphocytes. Glycoprotein, mol wt ~150 kDa. DNA sequence is ~90% human origin and ~10% mouse origin. Prep'n: C. Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 10029 (1989). See also: C. L. Queen, H. E. Selick, *US 5530101* (1996 to Protein Design Labs). ELISA determ'n in serum: B. E. Fayer et al., *J. Immunol. Methods* **186**, 47 (1995). Clinical trial in renal transplantation: B. Nashan et al., *Transplantation* **67**, 110 (1999); in cardiac transplantation: A. Beniaminovitz et al., *N. Engl. J. Med.* **342**, 613 (2000). Review of development: J. Hakimi et al. in *Antibody Therapeutics*, W. J. Harris, J. R. Adair, Eds. (CRC Press, Boca Raton, 1997) pp 277-300; of clinical efficacy in solid organ transplantation: A. M. Willand, B. Philosophie, *Expert Opin. Biol. Ther.* **4**, 729-740 (2004).

THERAP CAT: Immunosuppressant.

2800. Dactinomycin. [50-76-0] Actinomycin D; actinomycin-[thr-val-pro-sar-meval]; meractinomycin; actinomycin A_{IV}; actinomycin IV; actinomycin C₁; actinomycin I₁; actinomycin X₁; NSC-3053; Cosmegen. $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$; mol wt 1255.42. C 59.32%, H 6.90%, N 13.39%, O 20.39%. Antibiotic substance belonging to the actinomycin complex, produced by several *Streptomyces* spp. Historical background of actinomycins and chemistry, toxicology, pharmacology of actinomycin D: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **89**, 285-485 (1960). Isoln from broth cultures of *S. parvulus*: Manaker et al., *Antibiot. Ann.* **1954/55**, 853. Structure: Bullock, Johnson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3280. Synthesis: Brockmann, Manegold, *Naturwissenschaften* **51**, 383 (1964); Brockmann, Lackner, *ibid.* **384**, 435 (1964); Brockmann et al., *DE 1172680* (1964 to Bayer); *idem*, *Ber.* **101**, 1312 (1968); Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3771 (1970); T. Tanaka et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53**, 1352 (1980); K. Nakajima et al., *Pept. Chem.* **19**, 143-148 (1981). Conformation from NMR: Conti, DeSantis, *Nature* **227**, 1239 (1970); Lackner, *Ber.* **104**, 3653 (1971). Toxicity data: F. S. Phillips et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **89**, 348 (1960). Review and evaluation of studies of carcinogenic action in laboratory animals: *IARC Monographs* **12**, 29-41 (1976).

Tr
241.5
anol;
light.
orally
THI

28
yl)-4/
mol v
daidz
489, 1
13, 3
Gangi
et al.,
Maha
1852;
bach.

Pak
(log s
7-G
(Saja
819
(α)²⁰

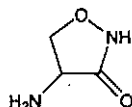
28
dichlo
2.82%
contro
to Dov
Celane
Tech. 1
toxicit
(1986;
White,
termn:

Liqc
female
Sodi
Cl₂Na
25°, 45
2-(2,
Baron:
H. O. S
bp_{0.5} 1
Insol in
Caut
tation c
lassitud

12

Crystals from ethyl acetate, mp 187.5-189°. $[\alpha]_D^{30} -120^\circ$ ($c = 2.26$). LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 24, 23 i.v. (Gates, 1966).

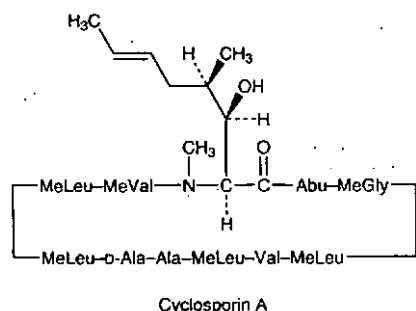
2751. Cycloserine. [68-41-7] D-4-Amino-3-isoxazolidinone; D-4-amino-3-isoxazolidone; orientomycin; PA-94; 106-7; Closina; Farmiserina; Micoserina; Oxamycin; Seromycin. C₃H₆N₂O₂; mol wt 102.09. C 35.29%, H 5.92%, N 27.44%, O 31.34%. Antibiotic substance produced by *Streptomyces garyphalus* sive *orchidaceus*: Kuehl, Jr., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2344 (1955); Hidy et al., *ibid.* 2345; Shull, Sardinas, *Antibiot. Chemother.* 5, 398 (1955); Shull et al., US 2773878 (1956 to Pfizer); Harned, US 2789983 (1957 to Commercial Solvents); GB 768007 (1957 to Commercial Solvents), C.A. 51, 10847e (1957); US 3124590 (1964 to Commercial Solvents); Howe, US 2845433 (1958 to Merck & Co.). Synthesis: Stammer et al., *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2346 (1955); Peck, US 2772280 (1956 to Merck & Co.); Plattner et al., *Helv. Chim. Acta* 40, 1531 (1957); Holly, Stammer, US 2840565 (1958 to Merck & Co.). Prepn of crystalline calcium and magnesium salts: Harris et al., US 2832788 (1958 to Merck & Co.). HPLC determ in plasma and urine: D. G. Musson et al., *J. Chromatogr.* 414, 121 (1987). Comprehensive description: J. W. Lamb, *Anal. Profiles Drug Subs.* 1, 53-64 (1972); H. A. El-Obeid, A. A. Al-Badr, *ibid.* 18, 567-597 (1989).



Crystals, decomp 155-156°. $[\alpha]_D^{25} +116^\circ$ ($c = 1.17$); $[\alpha]_D^{25} +137^\circ$ ($c = 5$ in 2N NaOH). uv max: 226 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 402). Sol in water, slightly sol in methanol, propylene glycol. Aq solns have a pH around 6. Forms salts with acids and bases. Neutral or acid solns are unstable. Aq solns buffered to pH 10 with sodium carbonate can be stored without loss for one week at refrigerator temps.

THERAP CAT: Antibacterial (tuberculostatic).

2752. Cyclosporins. Group of nonpolar cyclic oligopeptides with immunosuppressant activity; produced by *Tolypocladium inflatum* Gams (formerly designated as *Trichoderma polysporum* [Link ex Pers.] Rifai) and other fungi imperfecti. Cyclosporins A through Z have been identified with A being the major component. Characterized by a C₉-amino acid, MeBmt, q.v., cyclosporins bind to the cytosolic protein, cyclophilin, to form an active complex which inhibits the enzyme, calcineurin, a key component of T-cell activation. Isolsn of A and C, structure of A: A. Ruegger et al., *Helv. Chim. Acta* 59, 1075 (1976); structure of C: R. Traber et al., *ibid.* 60, 1247 (1977). Production of A and C: E. Härrli et al., US 4117118 (1978 to Sandoz). Review of isolsn, structure elucidation, synthesis and bioactivity: A. von Wartburg, R. Traber, *Prog. Med. Chem.* 25, 1-33 (1988); of biosynthesis and mode of action: A. Lawen, *ibid.* 33, 53-97 (1996). Review of role of calcineurin on bioactivity of cyclosporins: K. A. Jorgensen et al., *Scand. J. Immunol.* 57, 93-98 (2003). HPLC separation of components from fungal fermentation samples: J. Tuominen et al., *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 12, 1085 (1998). HPLC-MS determ in blood: B. Vollenbroecker et al., *Transplant. Proc.* 37, 1741 (2005).



Cyclosporin A

Cyclosporin A. [59865-13-3] Cyclosporine; ciclosporin; 27-400; Atopica; Sandimmun(e); Neoral; Optimmune; Restasis. C₆₂H₁₁₄N₁₁O₁₂; mol wt 1202.61. Comprehensive description: M. M. Hassan, M. A. Al-Yahya, *Anal. Profiles Drug Subs.* 16, 145-206

(1987). Toxicological evaluation: B. Ryffel et al., *Arch. Toxicol.* 53, 107 (1983). Symposium on therapeutic use in dermatology: *J. Am. Acad. Dermatol.* 23, part 2, 1241-1334 (1990). Review of use in canine skin diseases: E. Guaguere et al., *Vet. Dermatol.* 15, 61-74 (2004). Review of clinical experience in organ transplantation: C. J. Dunn et al., *Drugs* 61, 1957-2016 (2001); in treatment of dry eye: H. D. Perry, E. D. Donnenfeld, *Expert Opin. Pharmacother.* 5, 2099-2107 (2004). White prismatic needles from acetone at -15°. mp 148-151°. $[\alpha]_D^{20} -244^\circ$ ($c = 0.6$ in chloroform); $[\alpha]_D^{20} -189^\circ$ ($c = 0.5$ in methanol). Sol in methanol, ethanol, acetone, ether, chloroform; slightly sol in water and saturated hydrocarbons. LD₅₀ in mice, rats, rabbits (mg/kg): 107, 25, >10 i.v.; 2329, 1480, >1000 orally (Ryffel).

Cyclosporin B. [63775-95-1] Ala²-cyclosporine. C₆₁H₁₀₉N₁₁O₁₂; mol wt 1188.58. Amorphous white powder, mp 149-152°. $[\alpha]_D^{20} -238^\circ$ ($c = 0.62$ in chloroform). $[\alpha]_D^{20} -168^\circ$ ($c = 0.56$ in methanol).

Cyclosporin C. [59787-61-0] Thr²-cyclosporine. C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂; mol wt 1218.61. Colorless prismatic needles from acetone at -15°. mp 152-155°. $[\alpha]_D^{20} -255^\circ$ ($c = 0.5$ in chloroform). $[\alpha]_D^{20} -182^\circ$ ($c = 0.5$ in methanol). Solubility similar to cyclosporin A.

Cyclosporin D. [63775-96-2] Val²-cyclosporine. C₆₃H₁₁₃N₁₁O₁₂; mol wt 1216.64. Colorless prisms from acetone at -15°. mp 148-151°. $[\alpha]_D^{20} -245^\circ$ ($c = 0.52$ in CHCl₃). $[\alpha]_D^{20} -211^\circ$ ($c = 0.51$ in methanol).

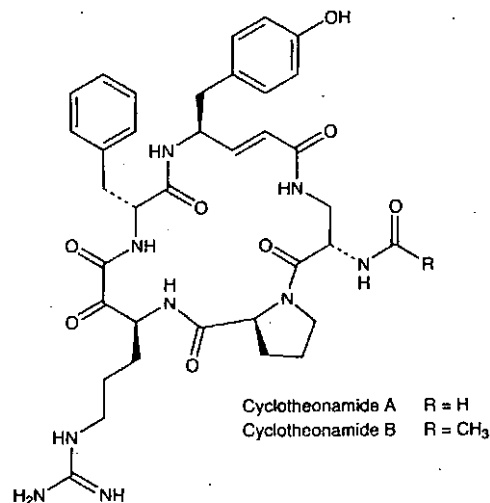
Cyclosporin G. [74436-00-3] 7-L-Norvaline cyclosporin A; Nva²-cyclosporine. C₆₃H₁₁₃N₁₁O₁₂; mol wt 1216.64. Immunosuppressive profile: P. C. Hiestand et al., *Transplant. Proc.* 17, 1362 (1985); *idem*, *Immunology* 55, 249 (1985). Colorless, polyhedral crystals from ether + petroleum ether, mp 196-197°. $[\alpha]_D^{20} -245^\circ$ ($c = 1.0$ in chloroform). $[\alpha]_D^{20} -191^\circ$ ($c = 1.04$ in methanol).

Caution: Cyclosporin A is listed as a known human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-75.

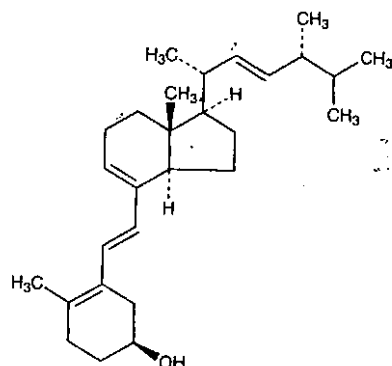
THERAP CAT: Cyclosporin A as immunosuppressant.

THERAP CAT (VET): In the control of canine atopic dermatitis and immune-mediated dermatological diseases.

2753. Cyclotheonamides. Naturally occurring family of macrocyclic peptides that inhibit serine proteases such as thrombin, q.v. Isolated from the Japanese marine sponge *Theonella swinhoei*; the two major forms, A and B, contain a vinylogous tyrosine (V-Tyr) and an α-ketoarginine residues — amino acids which were previously unknown in nature. Isolsn and initial structure of A and B: N. Fusetani et al., *J. Am. Chem. Soc.* 112, 7053 (1990). Reassignment of stereochemistry and total synthesis of B: M. Hagihara, S. L. Schreiber, *ibid.* 114, 6570 (1992). Facile synthesis of B: H. M. M. Bastiaans et al., *Tetrahedron Lett.* 36, 5963 (1995). Isolsn of C, D, E: Y. Nakao et al., *Bioorg. Med. Chem.* 3, 1115 (1995). Inhibition of thrombin and other serine proteases: S. D. Lewis et al., *Thromb. Res.* 70, 173 (1993). Molecular basis of inhibition and synthesis of A: B. E. Maryanoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 8048 (1993).



Cyclotheonamide A R = H
Cyclotheonamide B R = CH₃

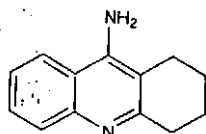


Oil. $[\alpha]_D^{18} -70^\circ$ (24.6 mg in 2 ml petr ether); $[\alpha]_{346}^{18} -86.3^\circ$ (petr ether). uv max: 280 nm. Not pptd by digitonin. Insol in water. Sol in organic solvents, but not in methanol. Very easily oxidized by air.

4-Methyl-3,5-dinitrobenzoate. $C_{13}H_{14}N_2O_6$. Pale yellow crystals, mp 155° .

Dihydro derivative see Dihydro-tachysterol.

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. $C_{13}H_{14}N_2$; 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); Petrow, *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, 638 (1958). Enzyme inhibiting activity: P. N. Kaul, *ibid.* 14, 243 (1962). Neuropharmacology: B. Drukarch *et al.*, *Life Sci.* 42, 1011 (1988). Spectrofluorimetric determ in serum: 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. Ott, K. 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: N. Qizilbash *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 280, 1777-1782 (1998).



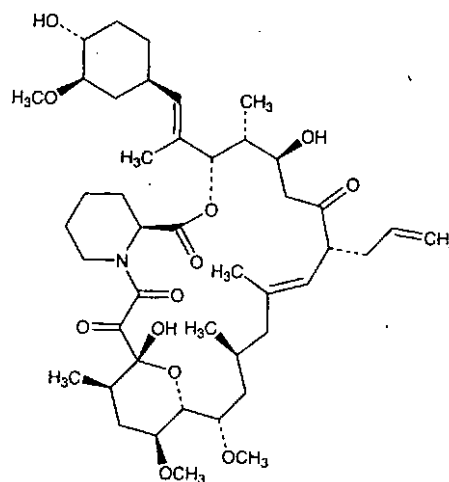
Octahedra from very dil alc, mp $183-184^\circ$.

Hydrochloride. [1684-40-8] Cognex; THA. $C_{13}H_{14}N_2 \cdot HCl$; mol wt 234.72. Yellow needles from concd hydrochloric acid, mp $283-284^\circ$. 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,12S,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-4,10,12,18-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^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetraone. $C_{44}H_{69}NO_{12}$; 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. Venereol.* 16, 100-114 (2002).



Monohydrate. [109581-93-3] FK-506; FR-900506; Prograf; Protopic. $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$. 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: Schaeffgen, 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-199660; IC-351; Cialis. $C_{22}H_{19}N_3O_4$; 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*, *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. B. Brock *et al.*, *J. Urol.* 168, 1332 (2002); in comparison with sildenafil: I. Eardley *et al.*, *BJU Int.* 96, 1323 (2005). Review of pharmacology and clinical experience: H. Porst, *Int. J. Impotence Res.* 14, Suppl.



LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

Bogotá, agosto 1 de 2011

REPUBLICA DE COLOMBIA

NIT. 890.301.463-8

BOGOTÁ, ALCALDÍA DE LA CRUZ

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Ciudad

Yo, **Dr. JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ**, mayor de edad identificado como aparece al pie de mi firma, como representante legal de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, con domicilio en Cali - Valle, por medio del presente escrito confiero poder amplio al **Dr. MAURICIO RENDON OSORIO**, identificado como aparece al pie de la firma, para nos represente en todo lo concerniente en los siguientes aspectos:

En cuantos marcas, lemas, enseñas comerciales, deposito de nombres comerciales, diseños industriales y modelos de utilidad, patentes de invención y derechos de autor para que solicite su registro o deposito, 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 oposiciones, 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 **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, o se promuevan contra esta.

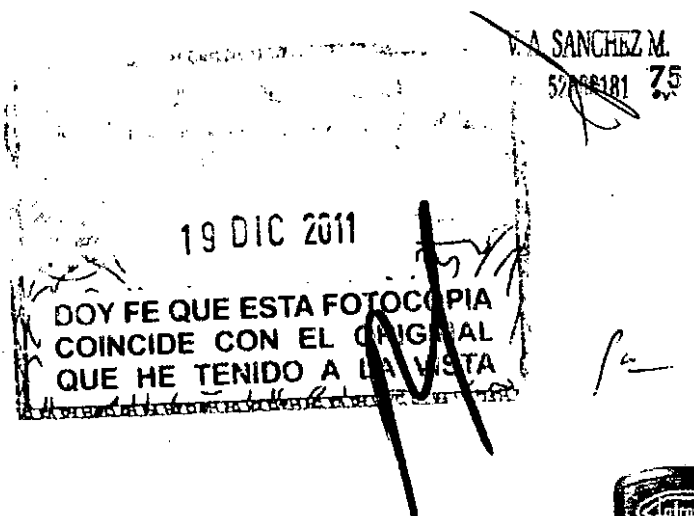
Nuestro apoderado queda facultado para recibir, transigir, conciliar, desistir, renunciar, notificarse, sustituir este poder a otros abogados, reasumir de nuevo el poder, y presentar recursos de reposición y de apelación.

Atentamente,


JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ
C.C. 19.455.622 de Bogotá

Acepto:


MAURICIO RENDON OSORIO
C.C. 80.873.989 de Bogotá
T.P. No. 199929 C.S.J.



CADAL - 17 ASS. 27

Juan Cimilo Pablos Ramirez
19 455 622 Bcl

Cimilo Pablos

Autorizo reconocimiento

REPUBLICA DE COLOMBIA

RAMON ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ

NOTARIA 75 - BOGOTA D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

RAMON ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ

NOTARIA 75 - BOGOTA D.C.

19 DIC 2011

DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

V. M. SANCHEZ M.
5208121 7

NOTARIA 75 - BOGOTA D.C.



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

CERTIFICA

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
SIGLA : LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL : 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	NÓTARIA 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 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 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 REESTRUCTURACION 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 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 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 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. 18) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UN SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (USD\$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. 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 COMPAÑIA, 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, GORIERNOS Y ENTIDADES DEL EXTERIOR, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑIA 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 COMPAÑIA 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 COMPAÑIA 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 COMPAÑIA 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(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):



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, 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 EN LIQUIDACION

NIT. 890312050-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

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

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

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.

DOMICILIO:SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

NACIONALIDAD:REPÚBLICA DOMINICANA

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

ACTIVIDAD:FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

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

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

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.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 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2011 HORA: 11:04:51 AM

EL SECRETARIO



ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE

