

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

Calle 72 No 5-83 Piso 5 Bogotá D C Tel 6069700 Fax 6069701

1063
(103)

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REGISTRARIA Y CANCELACION
Radicación 03060675 00000006 Folios: 59
Fecha (HDI): 2005-07-29 16:22:12
Origen: 011 PCT-PAIENT 3/9 Fase NAL 29 CANCELACION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S D

Re P1. MERCK & CO., INC. e ISIS PHARMACEUTICALS, INC. Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS NUCLEOSIDOS COMO INHIBIDORES DE POLIMERASA DE ARN VIRAL DEPENDIENTE DE ARN". Clase C07H 19/14. Expediente numero 03 060 675.

- 1 Me refiero a mi memorial de 31 de Agosto de 2004
- 2 Por medio del presente atentamente me permito manifestar a ese Despacho que hubo un cambio de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **ISIS PHARMACEUTICALS, INC** una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de California Estados Unidos de América domiciliada en Carlsbad Estado de California Estados Unidos de América
- 3 En consecuencia atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería en este asunto de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ISIS PHARMACEUTICALS, INC** otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLORED A)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Publico que adjunto al

presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones)

4 Anexo al presente acompaño fotocopia debidamente autenticada por Notario Publico de

- (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º del Artículo 543 del Decreto Ley 410 de 1971 como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **ISIS PHARMACEUTICALS INC** una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de California Estados Unidos de América domiciliada en Carlsbad Estado de California Estados Unidos de América
- (b) Certificación Notarial expedida el 29 de Noviembre de 2004 que acredita la existencia y representación de la sociedad solicitante
- (c) Traducción Oficial No 2005 08 25 474 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el numero 152249 de 29 de Agosto de 2005
- (d) Traducción Oficial No 2005 08 25 475 correspondiente al certificado de enmienda del certificado de Incorporación modificado de Isis Pharmaceuticals Inc debidamente legalizado hasta por el Ministerio de

408
100

Relaciones Exteriores bajo el numero 152248 de 29 de Agosto de 2005 y

- (e) Traducción Oficial No 2005 08 26 476 correspondiente al certificado de incorporación modificado de Isis Pharmaceuticals Inc debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el numero 152247 de 29 de Agosto de 2005 y

5 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente

Señor Superintendente


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P 53 215

106

TRADUCCION OFICIAL No 2005-08 25-474
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal documento escrito en inglés y en español

Estado de California
Secretano de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 Pais Estados Unidos de América
- Este documento publico
- 2 ha sido firmado por Kim M Happel
- 3 actuando como Notano Público Estado de California
- 4 lleva el sello/estampilla de Kim M Happel Notario Publico Estado de California

CERTIFICADO

- 5 en Sacramento California
- 6 el día 10 de febrero de 2005
- 7 por el Subsecretano de Estado Estado de California
- 8 No 226811
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)
- Kevin Shelley
- Secretario de Estado
- POR (firma ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
77/88 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DETAMAYO
29 AGO 2005
PAULA MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

INSTRUMENTO DE FEELTINES
EXTENSIONES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

152249
ante *Escobar*
YA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

2005 AUG 29 A 10:44
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CON NOTARIO VEX (E) DEL DE LO
DE BOGOTA, AG CRISTIAN DE
OTOC TATIDE CON ORIGINAL
QUE ENDO LA VIST
29 AGO 2005
PAEL MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (F)

189
18

CERTIFICADO DE NOTARI

Estado de California)
) ss
Condado de San Diego)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 29 de noviembre de 2004
por

(1) B Lynne Parshall (Nombre del Signatario #1)

(2) _____ (Nombre del Signatario #2)

(firma ilegible)

Notario Publico

_____ OPCIONAL _____

Aunque la información en esta sección no se requiere por ley puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento Poder Colombia

Fecha del Documento Número de Páginas 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Ambos ninguno

HUELLA PULGAR
DERECHO DEL
SIGNATARIO #1

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO DEL
SIGNATARIO #2

Punta del pulgar acá

Certificado Notarial documento escrito en inglés y en español

Traducido según mi mejor saber y entender este día 25 de agosto de 2005
en la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Tamayo Traductora Oficial
Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia República de Colombia

EL POT. M. J. A. IG. TO IS. CIRCULO. UE. NISI AL. VIST. 29 AGO 2005 PABLO MENDE BAJAS NOTARIO

TRADUCTORA OFICIAL
77/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ITA ESCOBAR DE TAMAYO 2

fev

ISIS PHARMACEUTICALS
II C una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de California Estados Unidos de América

The undersigned ISIS PHARMACEUTICALS, INC a corporation organized and existing under the laws of State of California United States of America

127
100

con domicilio en 2292 Faraday Avenue
Carlsbad CA 92008,
Estados Unidos de América

domiciled at 2292 Faraday Avenue
Carlsbad CA 92008,
United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5-83 piso 6o nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ of Bogota Colombia with offices in said town Calle 72 No 5-83 Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas judiciales o de policía en todos los trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los papeles necesarios al objeto indicado elevar solicitudes declaraciones reclamos recursos y presentar desistimientos formular descripciones enmiendas limitar el alcance de las solicitudes presentar oposiciones y apelaciones instaurar cancelaciones renunciar total o parcialmente a los registros abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a árbitros desistir percibir y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado 24 de Noviembre, 2004

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ or the agents by any one of them appointed are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end to file petitions declarations claims recourses and withdrawals to draw up specifications to file amendments to limit the scope of applications file oppositions file cancellations total or partially waive registrations to pay all installments and effect all other payments prescribed by law to receive proper receipts to comply with all other requirements and in short to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition where the proceedings be passed over to the courts we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants before the competent judges with full powers to make arrangements to submit to arbitrators to desist to collect to appeal and in short with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Nov 29, 2004

Given and signed this

B Lynne Parshall
Executive Vice President & CFO

192
189

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United States of America
This public document
- 2 has been signed by Kim M Happel
- 3 acting in the capacity of Notary Public State of California
- 4 bears the seal/stamp of Kim M Happel Notary Public
State of California

CERTIFIED

- 5 At Sacramento California
- 6 the 10th day of February 2005
- 7 by Deputy Secretary of State State of California
- 8 No 226811
- 9 Seal/Stamp



10 Signature

Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____

OR NOT NO ESTO (S) DEL CIRCUL
DE NOT AGO CONSTAR OUI LA
PO OCOM C C. DE CON EL ORIGI AL
TENIDO VIST

29 AGO 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

190 A93

JURAT

State/Commonwealth of California } ss
County of San Diego }

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me
this 29th day of November 2004 by

(1) B. Lynne Parshall
Name Signer

(2) _____
Name of Signer #2



Kim M. Happel
Signature Notary Public
Notary Public
Other Required Information (Printed Name Notary, Residence, etc.)

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

OPTIONAL

Though the information in this section is not required by law it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document Power of Attorney, Colombia

Document Date _____ Number of Pages _____

Signer(s) Other Than Named Above none

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #2
Top of thumb here

ON NOV 29 2004 10:00 AM
TO OF COM-DE CO ORIGIN L
TE NO LA
29 AGO 2005
P/DLC HJA AJAB

1 CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

194
191

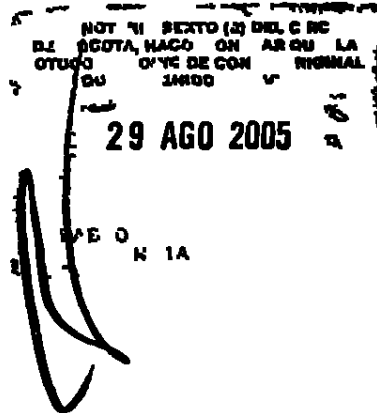
Estados Unidos de América
Estado de California (ss)
Condado de San Diego

United States of America
State of California (ss)
County of San Diego

Hoy 24 de Noviembre de 2004 compareció
B Lynne Parshall a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidente Ejecutivo
de ISIS PHARMACEUTICALS INC la compañía
nombrada en el documento que antecede una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes del Estado de California
Estados Unidos de América domiciliada en la
ciudad de Carlsbad Condado de San Diego
Estado de California Estados Unidos de América
legalmente constituida para un período de duración
que aun no ha terminado que ejerce su objeto social
conforme a las leyes del Estado de California
Estados Unidos de América que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder que el sello estampado por él al pie de tal
poder en nombre y en representación de la
expresada Compañía es el sello oficial de ella y que
el objeto para el cual se confiere este Instrumento
comprendido dentro del de la sociedad
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Carlsbad Estado de
California con fecha y certifica que
de conformidad con la legislación de dicho Estado la
anterior declaración Juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos de lo cual da fe

On this 29th day of November 2004
personally B Lynne Parshall
came
to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Executive
Vice President & CEO of ISIS
PHARMACEUTICALS INC the company named
within a Corporation organized and existing under
the laws of the State of California United States of
America domiciled at the City of Carlsbad
County of San Diego State of California United
States of America legally constituted for a period of
tenure not yet expired which exercises its corporate
purposes according to the laws of the State of
California United States of America, that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that the
purpose for which this Instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Carlsbad State of California under date of
and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true which he attests

Notary Public (Notario Público)



198
192

TRADUCCION OFICIAL No 2005 08 25-475
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

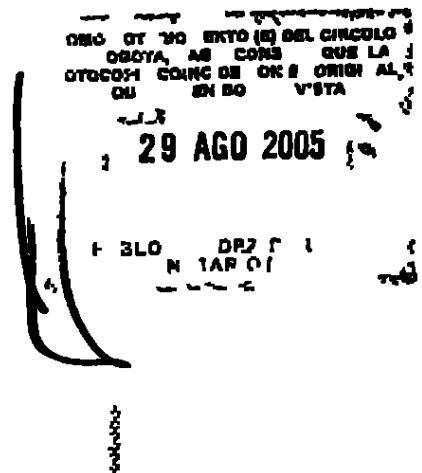
YO HARRIET SMITH WINDSOR SECRETARIO DE ESTADO DEL
ESTADO DE DELAWARE MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL
DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL
CERTIFICADO DE ENMIENDA DE ISIS PHARMACEUTICALS INC
PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DIA DIEZ DE ABRIL A D DE 2001 A LAS
2 30 P M

Sello de la Oficina
del Secretario de Estado
Delaware

(firma ilegible)
Harriet Smith Windsor Secretario de Estado

258177 81
020151387

AUTENTICACION 4096295
FECHA 08 16 05



196
193

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
Este documento publico
2 ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3 actuando como Secretario de Estado de Delaware
4 lleva el sello de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

- 5 en Dover Delaware 6 el día 16 de agosto A D de 2005
7 por el Secretario de Estado Departamento de Estado de Delaware
8 No 0261105
9 Sello/Estampilla 10 Firma Harriet Smith Windsor
Sello de la Oficina del Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
R. /SU MIN ST CIA
620 P
AN TASCORAN KAMAYO

NO XTO (B) EL C JUL 4
JES COME JE
NC DE COM REGINA
TL DO VISTA
29 AGO 2005
AL 1 7 8
2

//

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 AUG 29 A 10:44

WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAPE DE BOGOTA D.C.

MAN 15:00 F. 17:00
12 MES

152248

Anita Escobar,
C/DA FIANC/DA EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
LAS FIRMAS NTEADPS

EL PRESENTE CERTIFICADO DEL CIRCULO
DE LA COMISION COP QUE
QUE HE FIRMADO

29 AGO 2005

P. O. ENDE B RAJAS
NOTARIO(E)



2005 AUG 29 A 10:44

487
104

**CERTIFICADO DE ENMIENDA DEL
CERTIFICADO DE INCORPORACION MODIFICADO
DE ISIS PHARMACEUTICALS INC**

Isis Pharmaceuticals Inc una corporación organizada y existente segun y en virtud de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware mediante el presente certifica

PRIMERO El nombre de la Corporación es Isis Pharmaceuticals Inc (la Corporación)

SEGUNDO La fecha en la cual se presentó el Certificado de Incorporación original de la Corporación ante el Secretano de Estado de Delaware es 25 de marzo de 1991

TERCERO La Junta Directiva de la Corporación actuando de acuerdo con las disposiciones de las Secciones 141 y 242 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware adoptó resoluciones en una asamblea llevada a cabo el 8 de diciembre de 2000 para modificar el Artículo V del Certificado de incorporación Modificado de la Corporación para que lea en su totalidad así

COPIA OTARE SEXTO (6) DEL ARTICULO
DODONA, SO CONSTAN UN
OTOCO CON SE CON EL ORIGINAL
E HE TENIDO VISTO

29 AGO 2005

11

SECRETARÍA DE ESTADO

198
195

La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones designadas respectivamente Acciones Comunes y Acciones Preferenciales. El número total de acciones de todas las clases de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es 115 000 000 acciones que comprenden 100 000 000 acciones de las Acciones Comunes cada una con un valor a la par de \$ 001 y 15 000 000 acciones de las Acciones Preferenciales cada una con un valor a la par de \$ 001. Las Acciones Preferenciales pueden ser emitidas en una o más series. La Junta Directiva está autorizada para fijar el número de acciones de cada una de dichas series de Acciones Preferenciales y a determinar la designación de cualquiera de dichas series (una Designación de Acciones Preferenciales) sujeta a (a) la aprobación de los accionistas según sea dispuesta en el presente y (b) el número de acciones de las Acciones Preferenciales autorizado en el momento por este Artículo V. Sujeto a dicha aprobación de los accionistas según se disponga en el presente la Junta Directiva además está autorizada para determinar o alterar los derechos preferencias privilegios y restricciones otorgados a o impuestos a cualquier serie no emitida enteramente de Acciones Preferenciales y a aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de dicha serie entonces en manos del público) el número de acciones de cualquier serie de Acciones Preferenciales. En caso de que el número de acciones de una serie sea así disminuido las acciones que constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución o modificación que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

CO NOTARI SEATO (R) DEL ACULO
SCCO A O COMETAR E LA
OTO COMCI CON EL NIGNAL
TE DO VIST

29 AGO 2005

P 11

195
196

CUARTO La enmienda anterior fue presentada a los accionistas de la Corporacion para su aprobación y fue debidamente adoptada de acuerdo con las disposiciones de la Sección 242 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware

EN TESTIMONIO DE LO CUAL Isis Pharmaceuticals Inc ha ocasionado que este Certificado de Enmienda sea firmado por su funcionario debidamente autonzado este día 9 de abril de 2001

Por Stanley T Crooke /s/
Stanley T Crooke
Presidente de la Junta Directiva
y Principal Funcionario Ejecutivo

Traducido segun mi mejor saber y entender este día 25 de agosto de 2005
en la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Trujillo Traductora Oficial
Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia Republica de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Trujillo
ANITA ESCOBAR DE TRUJILLO

NO SE PUEDE (S) EL CIRCULO
ADO CONSTAR QUE LA
ON TIR CON EL ORIGINAL
TENDRO VIST
23 AGO 2005
PA-
5

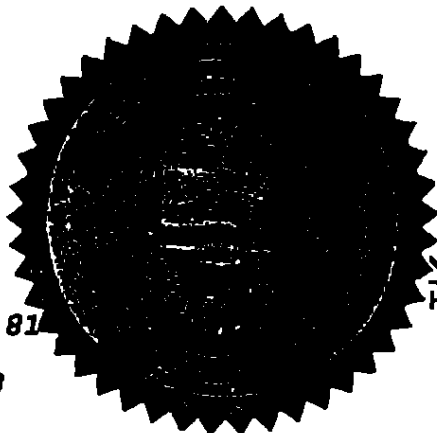
197 200
03 06067-

Delaware

PAGE 1

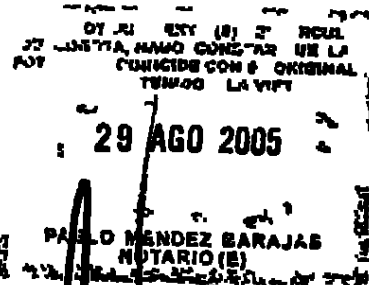
The First State

I HARRIET SMITH WINDSOR SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF
DELAWARE DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT
COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF ISIS PHARMACEUTICALS
INC FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF APRIL A D
2001 AT 2 30 O CLOCK P M



2258177 81

050677128



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor Secretary of State
AUTHENTICATION 4096295

DATE 08-16 05

201
198

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document
2 has been signed by Harriet Smith Windsor

3 acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4 bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

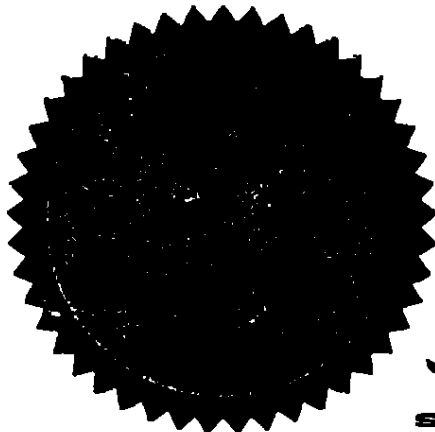
5 at Dover Delaware

6 the sixteenth day of August A D 2005

7 by Secretary of State Delaware Department of State

8 No 0261105

9 Seal/Stamp



10 Signature

Harriet Smith Windsor
Secretary of State

29 AGO 2005
PABLO MONTES R JAS
SECRETARIO DE ESTADO

202
199

**CERTIFICATE OF AMENDMENT OF
RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION OF
ISIS PHARMACEUTICALS, INC**

ISIS Pharmaceuticals, Inc a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby certify

FIRST The name of the Corporation is ISIS Pharmaceuticals Inc (the "Corporation")

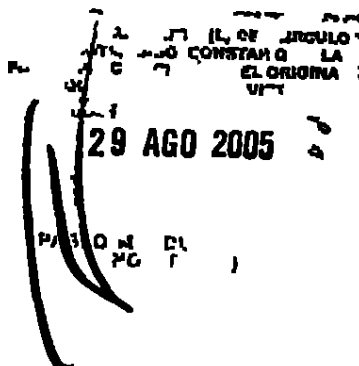
SECOND The date on which the Corporation's original Certificate of Incorporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware is March 25 1991

THIRD The Board of Directors of the Corporation, acting in accordance with the provisions of Sections 141 and 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware, adopted resolutions at a meeting held December 8 2000 to amend Article V of the Restated Certificate of Incorporation of the Corporation to read in its entirety as follows.

The Corporation is authorized to issue two classes of shares designated respectively "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares of all classes of stock which the Corporation has authority to issue is 115 000 000 shares, consisting of 100 000,000 shares of Common Stock, each having a par value of \$ 001 and 15 000,000 shares of Preferred Stock, each having a par value of \$ 001. The Preferred Stock may be issued in one or more series. The Board of Directors is authorized to fix the number of shares of any such series of Preferred Stock and to determine the designation of any such series (a "Preferred Stock Designation"), subject to (a) such stockholder approvals as may be provided for herein and (b) the number of shares of Preferred Stock authorized at that time by this Article V. Subject to such stockholder approvals as may be provided for herein the Board of Directors is further authorized to determine or alter the rights, preferences privileges and restrictions granted to or imposed upon any wholly unissued series of Preferred Stock and to increase or decrease (but not below the number of shares of such series then outstanding) the number of shares of any series of Preferred Stock. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution or amendment originally fixing the number of shares of such series.

FOURTH The foregoing amendment was submitted to the stockholders of the Corporation for their approval and was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

2.9202 1/SD
5K0201 DOC



203
200

IN WITNESS WHEREOF Isis Pharmaceuticals, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by its duly authorized officer this 9th day of April 2001

By Stanley T. Crooke /s/
Stanley T. Crooke
Chairman of the Board of Directors
and Chief Executive Officer

259202 1/S
9K7201 DOC

2

EL OFI TO EL TO (R) DEL CIRCULO
ANEXO WJDO ONSTRA QUE
POI COPI CO-NCIO CON EL ORIGEN
QUE TENDON VISTA

29 AGO 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO E)

201 204
0201 F1-

TRADUCCION OFICIAL No 2005-08-26-476
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
Este documento publico
2 ha sido firmado por Harnet Smith Windsor
3 actuando como Secretario de Estado de Delaware
4 lleva el sello de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

- 5 en Dover Delaware 6 el día 16 de agosto A D de 2005
7 por el Secretario de Estado Departamento de Estado de Delaware
8 No 0261104
9 Sello/Estampilla 10 Firma Harnet Smith Windsor
Sello de la Oficina del Secretario de Estado
Secretario de Estado

TRADUCTORA OFICIAL
A. YV/88 MINJUSTICIA
CAGI
ANTHONY ESCOBAR DE TAMAYO

JO SEYU (M DEL C RCULO
MC JT HAS ONET QU
OT EOI CO CURE CO EL ORIGINAL
Q TENDIO LA VIST

29 AGO 2005

PABLO MENCEZ P. RAJAS
NOT R

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 AUG 29 A 10:44

LOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

MIN: EF CS

152247
A NIKY GARCIA
CUYA FIRMA APAECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPENA
LAS FIN A SINTIL DIAS

U E S J C U S T A R T U L O 1
T E N I D O L A V I S A B I E N A L

29 AGO 2005

[Signature]
PAD O JENIEZ P R J A A
NOTARIO

205
202

DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

YO HARRIET SMITH WINDSOR SECRETARIO DE ESTADO DEL
ESTADO DE DELAWARE MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL
DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL
CERTIFICADO MODIFICADO DE ISIS PHARMACEUTICALS INC
PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DIA DIECINUEVE DE JUNIO A D DE
1991 A LAS 8 00 A M

Sello de la Oficina
del Secretario de Estado
Delaware

(firma ilegible)
Harriet Smith Windsor Secretano de Estado

2258177 81
050677128

AUTENTICACION 4096294
FECHA 08-16-05

TO REQUIER LA
HACER LA
COPIA DE EL ORIGINAL
DO LA FIC
29 AGO 2005
PAUL HEND E C AJAS
NOTAR

2006
203

**CERTIFICADO DE INCORPORACION MODIFICADO
DE
ISIS PHARMACEUTICALS INC**

Isis Pharmaceuticals Inc una corporación organizada y existente bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware mediante el presente certifica

PRIMERO El nombre de la Corporación es Isis Pharmaceuticals Inc

SEGUNDO El Certificado de Incorporación de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado de Delaware el 25 de marzo de 1991

TERCERO El Certificado de Incorporación Modificado de la corporación en la forma adjunta al presente como Anexo A ha sido debidamente adoptado de acuerdo con las disposiciones de la Sección 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware por la Junta Directiva de la corporación

CUARTO Segun la Sección 245 de la Ley General de Corporaciones de Delaware no se requiere aprobación de los accionistas de la corporación

QUINTO El Certificado de Incorporación Modificado así adoptado se lee en su totalidad segun se expresa en el Anexo A adjunto al presente e incorporado por el presente por referencia

EN TESTIMONIO DE LO CUAL Isis Pharmaceuticals Inc ha ocasionado que este Certificado de Incorporación Modificado sea firmado por su Presidente y certificado por su Subsecretario este día 31 de mayo de 1991

RECIBO
DE LA
SECRETARIA DE ESTADO
DEL ESTADO DE DELAWARE
EN LA CIUDAD DE WILMINGTON
EL DIA 29 DE ABRIL DE 2005
PA L E7 AJ S
NOT () 7

207
204

ISIS PHARMACEUTICALS INC

Por (firma ilegible)
Stanley T Crooke
Presidente

CERTIFICA
(firma ilegible)
Aron P Stern
Subsecretario

OTRO NO. DE O. EXTO (B) DEL REGULO
IS. LOT. AGO ONSTAR E LA
EDCOM 'NC CO L.ORGAN
FAMISO VISTA
29 AGO 2005
ELU L 2 21 B4
NO RIO ()

2005
205

ANEXO A
CERTIFICADO DE INCORPORACION MODIFICADO
DE
ISIS PHARMACEUTICALS INC

I

El nombre de la corporación es Isis Pharmaceuticals Inc

II

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es 32 Lookerman Square Suite L 100 Ciudad de Dover Condado de Kent y el nombre del apoderado registrado de la Corporación en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Prentice-Hall Corporation Systems Inc

III

El propósito de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para el cual una corporación pueda organizarse de conformidad con la Ley General de Corporaciones de Delaware

IV

(a) La responsabilidad de los directores de la Corporación por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido en su totalidad por la legislación de Delaware

(b) La Corporación está autonzada para proporcionar indemnización de apoderados (segun se define en la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware) por incumplimiento de deberes para con la Corporación y sus accionistas a través de disposiciones legales a través de acuerdos con apoderados y/o a través de las resoluciones de los accionistas o

21 AGO 2005
PAULO M. DE BARAJAS
SECRETARIO

209
206

de otro modo más que la indemnización de otro modo permitida por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso según se expresa en la Sección 102 de la Ley General de Corporaciones de Delaware

(c) Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será presunto y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la ocurrencia alegada de cualquier acto u omisión para actuar que dé origen a responsabilidad o indemnización

V

La Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones designadas respectivamente Acciones Comunes y Acciones Preferenciales El numero total de acciones de todas las clases de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es 65 000 000 acciones que comprenden 50 000 000 acciones de las Acciones Comunes cada una con un valor a la par de \$ 001 y 15 000 000 acciones de las Acciones Preferenciales cada una con un valor a la par de \$ 001 Las Acciones Preferenciales pueden ser emitidas en una o más series La Junta Directiva está autorizada para fijar el numero de acciones de cualquiera de dichas series de Acciones Preferenciales y determinar la designacion de cualquiera de dichas series (una Designación de Acciones Preferenciales) sujeta a (a) la aprobación de los accionistas segun sea dispuesta en el presente y (b) el numero de acciones de Acciones Preferenciales autorizado en el momento por este Artículo V Sujeto a dicha aprobación de los accionistas segun se disponga en el presente la Junta Directiva además está autorizada para determinar o alterar los derechos preferencias privilegios y restricciones otorgados a o impuestos a cualquier sene no emitida enteramente de Acciones Preferenciales y a aumentar o disminuir (pero no por debajo del numero de acciones de dicha sene entonces en manos del público) el número de acciones de

EXTE. (2) DEL C. NÚMERO
CONSTA LA
CC. DE CO. EL ORIGINA
N. TENIDO VIST
29 AGO 2005
PABLO MÉNDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

210
207

cualquier serie de Acciones Preferenciales En caso de que el número de acciones de una serie sea así disminuido las acciones que constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución o modificación que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie

VI

Para el manejo del negocio y para la conducción de los asuntos de la Corporación y en una definición limitación y regulación adicional de los poderes de la Corporación de sus directores y de sus accionistas o cualquier clase de ellos según sea el caso además se dispone que

Sección 1 Junta Directiva

(a) Manejo de la Corporación El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación se encuentra en su Junta Directiva El número de directores que constituirá toda la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva

(b) Junta Clasificada Después del cierre de la oferta pública inicial según una declaración de registro vigente bajo la Ley de Garantías de 1933 según se enmendó (la Ley de 1933) que cubre la oferta y venta de Acciones Comunes al público (la Oferta Pública Inicial)

(i) Designación de Clases Los directores estarán divididos respecto al tiempo para el cual ellos generalmente ocupen el cargo en tres clases designadas como Clase I Clase II y Clase III La Clase I constará de dos directores con la Clase II y la Clase III comprendiendo tres directores cada una En la primera asamblea anual de accionistas llevada a cabo después del cierre de

TO (A) EL CIRCULO
DE COPIAS QUE LA
DE CON EL ORIGINAL
VISTA
29 AGO 2005
SA 1 A3
FID (E)

211
100

la Oferta Publica Inicial el término en el cargo de los directores de la Clase I expirará y los directores de la Clase I serán elegidos por un término completo de tres años En la segunda asamblea anual de accionistas llevada a cabo después del cierre de la Oferta Publica Inicial el término en el cargo de los directores de la Clase II expirará y los directores de la Clase II serán elegidos por un término completo de tres años En la tercera asamblea anual de accionistas llevada a cabo después del cierre de la Oferta Publica Inicial el término en el cargo de los directores de la Clase III expirará y los directores de la Clase III serán elegidos por un término completo de tres años En cada asamblea anual subsiguiente de accionistas los directores serán elegidos por un término completo de tres años para suceder a los directores de la clase cuyos términos expiren en dicha asamblea anual

(ii) Cambio de Directores En caso de un aumento en el número de directores los directores adicionales así creados serán clasificados para que en cuanto sea posible cada clase comprenda un tercio del número de directores que entonces constituyen toda la junta Los directores nuevamente creados que resulten de un aumento en el numero de directores será llenado a menos que la Junta Directiva determine por resolución que cualquier director nuevamente creado será llenado por los accionistas unicamente por el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo aun cuando sea menor al quórum de la Junta Directiva Un director elegido de acuerdo con la oración anterior servirá hasta la siguiente elección de la clase a la cual dicho director adicional haya sido asignado No obstante el requerimiento de que las tres clases sean tan iguales en numero de directores como sea posible no operará ningún cambio en el número de directores para prevenir que un director entonces en el cargo continúe sirviendo como tal hasta la expiración de su término o su muerte renuncia o remoción

29 AGO 2005
PABLO MEN E BA
NOTARIO (C)

212
209

(iii) Modificación de la Sección 1(b) No obstante cualquier otra disposición contraria de este Certificado de Incorporación (fuera de la disposición por el cambio en el número de directores expresado en la Sección 1(b)(ii)) o cualquier disposición legal que permita de otro modo un voto menor o que no haya voto pero además de cualquier voto afirmativo de los tenedores de cualquier clase o serie particular de las Acciones con Derecho a Voto (según se definen en la Sección 1(a) del Artículo VII) requiendo por la legislación o este Certificado de Incorporación o cualquier Designación de Acciones Preferenciales el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66 2/3% del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones con Derecho a Voto será necesario votar juntos como una sola clase para alterar enmendar o revocar esta Sección 1(b)

(c) Remoción Sujeto a cualquier limitación impuesta por la legislación la Junta Directiva o cualquier director individual puede ser removido de su cargo en cualquier momento (i) con causa por el voto afirmativo de los tenedores de al menos una mayoría de las Acciones con Derecho a Voto en manos del público o (ii) sin causa por el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66 2/3% de las Acciones con Derecho a Voto en manos del público

Sección 2 General

(a) La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer enmendar complementar o revocar los Estatutos siempre y cuando sin embargo que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66 2/3% del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación (considerado para este fin como una clase) y siempre y cuando sin embargo que ninguna modificación o complemento de los Estatutos adoptados

COPIA DE
TENIDO LA
29 AGO 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

213
210

por la Junta Directiva varié o entre en conflicto con cualquier modificación o complemento así adoptado por los accionistas

(b) No es necesario que los directores de la Corporación sean elegidos por balota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan

(c) Después del cierre de la Oferta Publica Inicial los accionistas de la Corporación no tomarán ninguna acción excepto en una asamblea anual o especial de accionistas convocada de acuerdo con los Estatutos y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los negocios traídos por los accionistas ante cualquier asamblea de accionistas de la Corporación será dada de la manera dispuesta por los Estatutos de la Corporación

VII

Después del cierre de la Oferta Publica Inicial

Sección 1 Voto Requerido de los Accionistas para la Combinaciones del Negocio

(a) Votos de los Accionistas Además del voto afirmativo requerido por la legislación o por este Certificado de Incorporación o por cualquier Designación de Acciones Preferenciales y excepto segun se disponga de otro modo expresamente en la Sección 2 de este Artículo VII

(i) una fusión o consolidación de la Corporación o cualquier Subsidiaria (segun se define a continuación) con (A) cualquier Accionista

29 AGO 2005
PABLO M. NOZ
NOTARIO ()
AJAS
10

214
211

Interesado (segun se define a continuación) o (B) cualquier otra corporación (ya sea en sí mismo un Accionista Interesado o no) que es o después de dicha fusión o consolidación sería un Afiliado (segun se define a continuación) de un Accionista Interesado o

(ii) cualquier venta préstamo cambio hipoteca prenda transferencia u otra disposición (en una transacción o en una serie de transacciones) a o con un Accionista Interesado o un Afiliado de cualquier Accionista Interesado de cualquier activo de la Corporación o cualquier Subsidiaria que tenga un Valor Agregado Justo del Mercado (segun se define a continuación) igual a o superior al 10% de los activos de la Corporación segun se expresa en los estados financieros consolidados y revisados más recientes o

(iii) la emisión o transferencia de la Corporación o cualquier Subsidiaria (en una transacción o una serie de transacciones) de cualquier titulo de la Corporación o cualquier Subsidiaria a un Accionista Interesado o cualquier Afiliado de un Accionista Interesado a cambio de efectivo títulos u otra propiedad (o una combinación de ello) que tenga un Valor Agregado Justo del Mercado igual a o superior al 10% de los activos de la Corporación segun se expresa en los estados financieros consolidados revisados más recientes o

(iv) la adopción de un plan o propuesta para la liquidación o disolución de la Corporación propuesta por o en nombre de los Accionistas Interesados o cualquier Afiliada de un Accionista Interesado o

(v) una reclasificación de títulos (incluyendo cualquier división de acciones anulada) o recapitalización de la Corporación o una fusión o consolidación de la Corporación con cualquiera de sus Subsidiarias o cualquier transacción (ya sea con o en o de otro modo que comprenda a un Accionista

FOTOGRAFIA
HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA ES CON EL ORIGINAL
TENGO LA VISTA
29 AGO 2005
11
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

215
212

Interesado) que tiene el efecto directa o indirectamente de aumentar la acción proporcional de las acciones en manos del publico de cualquier clase de capital o títulos convertibles de la Corporación o cualquier Subsidiaria que es Propiedad Beneficiosa (segun se define a continuación) del Accionista Interesado o cualquier Afiliado de cualquier Accionista Interesado

requerirá el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66 2/3% del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación con derecho a voto generalmente en la elección de directores (el Capital con Derecho a Voto) que votan juntos como una sola clase Dicho voto afirmativo será requerido no obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Incorporación o cualquier disposición legal o un acuerdo con la bolsa de valores nacional o que de otro modo permita un voto menor o que no haya voto

(b) Definición de la Combinación del Negocio El término Combinación del Negocio segun se usa en este Artículo VII significará cualquier transacción a que se haga referencia en cualquiera de los subpárrafos (i) a (v) del párrafo (a) de esta Sección 1

Sección 2 Excepciones al Requerimiento del Voto de los Accionistas

Las disposiciones de la Seccion 1 de este Artículo VII no serán aplicables a una Combinación del Negocio particular y dicha Combinación del Negocio requerirá unicamente dicho voto afirmativo segun lo requiere la legislación y cualquier otra disposición de este Certificado de Incorporación y cualquier Designación de Acciones Privilegiadas si en el caso de una Combinación del Negocio que no comprende que los accionistas de la Corporación reciban efectivo u otra contraprestación únicamente en sus respectivas competencias como

29 AGO 2005
12
PA. O. HANDEZ RARAJAS
NOTARIO (E)

216
213

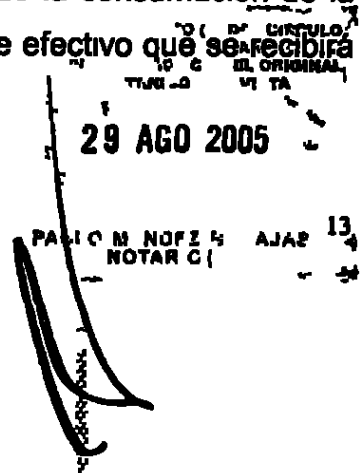
accionistas de la Corporación se cumple la condición especificada en el siguiente párrafo (a) o en el caso de cualquier otra Combinación del Negocio se cumplen las condiciones especificadas en cualquiera de los siguientes párrafos (a) o el párrafo (b)

(a) La Combinación del Negocio habrá sido aprobada por una mayoría de los Directores que Continúan (según se define a continuación) siempre y cuando sin embargo que esta condición no pueda satisfacer a menos que haya al menos dos Directores que Continúan

(b) Se hayan cumplido las siguientes condiciones

(i) La contraprestación que recibirán los tenedores de acciones de una clase particular (o serie) del capital social en manos del público de la Corporación (incluyendo las Acciones Comunes y otras fuera de las Acciones Preferenciales Excluidas (según se definen a continuación) será en efectivo o en la misma forma como el Accionista Interesado o cualquiera de sus Afiliados haya pagado previamente por las acciones de dicha clase (o serie) del capital social. Si el Accionista Interesado o cualquiera de sus Afiliados ha pagado por acciones de cualquier clase (o serie) del capital social con diferentes formas de contraprestación la forma de contraprestación que se recibirá por acción por los tenedores de las acciones de dicha clase (o serie) del capital social será en efectivo o en la forma usada para adquirir el número más grande de acciones de dicha clase (o serie) del capital social previamente adquiriendo por el Accionista Interesado

(ii) El valor agregado de (x) el efectivo y (y) el Valor Justo del Mercado desde la fecha (la Fecha de Consumación) de la consumación de la Combinación del Negocio de la contraprestación fuera de efectivo que se recibirá



217
214

por acción por los tenedores del Capital Social en dicha Combinación del Negocio será al menos igual al mayor de los siguientes (en cada caso apropiadamente ajustado en el evento de cualquier dividendo de acciones división de acciones combinación de acciones o evento semejante)

(A) (si es del caso) el mayor precio por acción (incluyendo cualquier comisión de corretaje impuestos de transferencia y honorarios de concesionarios solicitantes) pagados por el Accionista Interesado o cualquiera de sus Afiliados por cualquier acción del Capital Social adquirido por ellos dentro del período de dos años inmediatamente anterior a la fecha del primer anuncio publico de la propuesta de la Combinación del Negocio (la Fecha de Anuncio) o en cualquier transacción en la cual el Accionista Interesado se convierta en Accionista Interesado el que sea mayor más el interés compuesto anualmente desde la primera fecha en la cual el Accionista Interesado se convirtió en un Accionista Interesado (la Fecha de Determinación) a través de la Fecha de Consumación a la tasa de Interés de referencia anunciada publicamente del Banco de América N T & S A (o dicho otro banco principal en el Estado de California segun sea seleccionado por los Directores que Continúan) de tiempo en tiempo vigente en la Ciudad de San Francisco menos la suma agregada de cualquier dividendo pagado en efectivo y el Valor Justo del Mercado de cualquier dividendo pagado de otra forma fuera de efectivo sobre cada acción de las Acciones Comunes desde la Fecha de Determinación hasta la Fecha de Consumación en una suma de hasta pero que no

RECIBO
DE LA
COPIA
DEL ORIGINAL
DE LA
VISTA
29 AGO 2005
PASO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)
14

218
215

exceda la cantidad del interés así pagadero por acción del Capital Social y

(B) el Valor Justo del Mercado por acción de las Acciones Comunes en la Fecha de Anuncio o la Fecha de Determinación el que sea más alto

(iii) La suma agregada de (x) el efectivo y (y) el Valor Justo del Mercado desde la Fecha de Consumación de la contraprestación fuera de efectivo para ser recibida por acción por los tenedores de las acciones de cualquier clase (o serie) fuera de las Acciones Comunes o las Acciones Preferenciales Excluidas de las Acciones con Derecho a Voto en manos del publico será al menos igual a la más alta de la siguiente (en cada caso ajustada apropiadamente en el evento en que cualquier dividendo de acciones división de acciones combinación de acciones o un evento semejante) se entiende que será necesario cumplir con los requerimientos de este párrafo (b)(iii) respecto a cada una de dicha clase (o serie) de las Acciones con Derecho a Voto en manos del publico ya sea que el Accionista Interesado o cualquiera de sus Afiliados haya adquirido previamente cualquiera de las acciones de una clase particular (o sene) de las Acciones con Derecho a Voto)

(A) (si es el caso) el precio más alto por acción (incluyendo cualquier comisión de corretaje impuestos de transferencia y honorarios de concesionarios solicitantes) pagados por el Accionista Interesado o cualquiera de sus Afiliados por cualquier acción de dicha clase (o sene) del Capital Social adquirido por ellos dentro del período de dos años inmediatamente anterior a la Fecha de Anuncio o en cualquier transacción en la cual se convierte en Accionista Interesado

OTL JEST (L) EL CIRCULO
JO LA COME UN LA
TLCO CY LG DE ORIGEN AL
HL TENDIO LA VISTA
29 AGO 2005
15
P L AS

219
216

la que sea mayor más el interés compuesto anualmente desde la Fecha de Determinación hasta la Fecha de Consumación a la tasa de interés de referencia anunciada publicamente del Banco de América N T & S A (o dicho otro banco principal en el Estado de California según sea seleccionado por los Directores que Continúan) de tiempo en tiempo vigente en la Ciudad de San Francisco menos la suma agregada de cualquier dividendo pagado en efectivo y el Valor Justo del Mercado de cualquier dividendo pagado de otra forma fuera de efectivo sobre cada acción de dicha clase (o serie) de las Acciones con Derecho a Voto desde la Fecha de Determinación hasta la Fecha de Consumación en la suma de hasta pero que no exceda la cantidad del interés así pagadero por acción de dicha clase (o serie) del Capital Social

(B) el Valor Justo del Mercado por acción de dicha clase (o serie) de las Acciones con Derecho a Voto en la Fecha de Anuncio o en la Fecha de Determinación el que sea más alto y

(C) la suma preferencial más alta por acción si hubiese a la que los tenedores de acciones de dicha clase (o serie) de las Acciones con Derecho a Voto tuviesen derecho en el evento de una liquidación disolución o terminación de la corporación voluntaria o involuntaria

(iv) Después de que dicho Accionista Interesado se convierta en un Accionista Interesado y antes de la consumación de dicha Combinación del

COPIA DE LA VENTA
29 ACO 2005
P. 10 P. 12 JAB 16

220
217

Negocio (x) excepto segun sea aprobado por una mayoría de los Directores que Continuan no habrá ninguna falla en declarar y pagar en la fecha regular por lo tanto cualquier dividendo trimestral completo (ya sea que sea acumulativo o no) sobre cualquier Acción Preferencial en manos del público (y) no habrá (A) reducción en la tasa anual de dividendos pagados sobre las Acciones Comunes (excepto segun sea necesario para reflejar cualquier subdivisión de las Acciones Comunes) excepto segun sea aprobado por una mayoría de los Directores que Continuan y (B) un incremento en dicha tasa anual de dividendos según sea necesario para reflejar cualquier reclasificación (incluyendo cualquier división de acciones anulada) recapitalización reorganización o cualquier transacción semejante que tenga el efecto de reducir el número de acciones del Capital Social en manos del publico a menos que la falla para aumentar dicha tasa anual sea aprobada por una mayoría de los Directores que Continúan y (z) ni dicho Accionista Interesado ni ninguno de sus Afiliados será el propietario beneficoso de cualquier acción adicional de las Acciones con Derecho a Voto excepto segun sea parte de la transacción que resulte en que dicho Accionista Interesado se convierte en un Accionista Interesado siempre y cuando sin embargo que ninguna aprobación de los Directores que Continuan satisfaga los requerimientos de este subpárrafo (iv) a menos que en el momento de dicha aprobación haya al menos dos Directores que Continuan

(v) Después de que dicho Accionista Interesado se convierta en un Accionista Interesado dicho Accionista Interesado y cualquiera de sus Afiliados no recibirá el beneficio directa o indirectamente (excepto proporcionalmente unicamente como Accionista Interesado o Afiliado como un accionista de la Corporación) de cualquier préstamo avance garantía prenda u otra ayuda financiera o cualquier crédito de impuestos u otras ventajas de impuestos proporcionadas por la Corporación ya sea como anticipo de q en conexi3n con dicha Combinaci3n del Negocio o de otro modo

AL SEÑOR (S) DEL IUS LO
OTA, N. GCH TA UE LA
LC FOR CO EL ORUM AL
MUNTON VISTA
29 AGO 2005
PARLO MENDE D RAJA
NOTARIO (E)

221
218

(vi) Un apoderado o declaración de información que describa la Combinación del Negocio propuesta y que cumple con los requerimientos de la Ley de la Bolsa de Valores de 1934 segun se ha enmendado (la Ley de 1934) y las normas y regulaciones bajo ella (o cualquier disposición subsiguiente que reemplace dicha Ley norma o regulación) será enviada por correo a todos los accionistas de la Corporación al menos 30 días antes de la consumación de dicha Combinación del Negocio (ya sea que sea necesario enviar dicha declaración de apoderado o de información por correo segun dicha Ley o disposiciones subsiguientes)

(vii) Dicho Accionista Interesado habrá suministrado a la Corporación dicha información segun se haya solicitado según la Sección 5 de este Artículo VII dentro del período de tiempo expresado en el presente

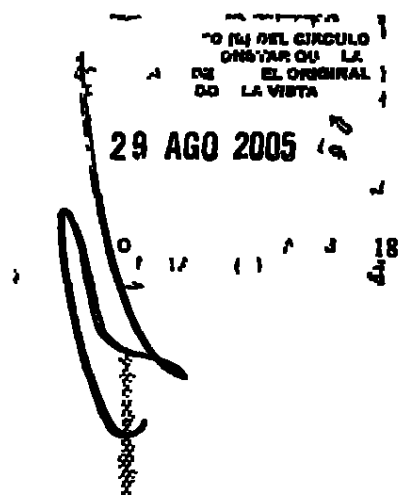
Sección 3 Definiciones

Para los fines de este Artículo VII

(a) Una persona significa cualquier persona sociedad limitada participación general corporación u otra sociedad o entidad

(b) Accionista Interesado significa cualquier persona (fuera de la Corporación o cualquier Subsidiaria) quien o que

(i) es el Propietario que se Beneficia (segun se define a continuación) directa o indirectamente de 15% o más del poder de votación de las Acciones con Derecho a Voto entonces en manos del publico o



277
29

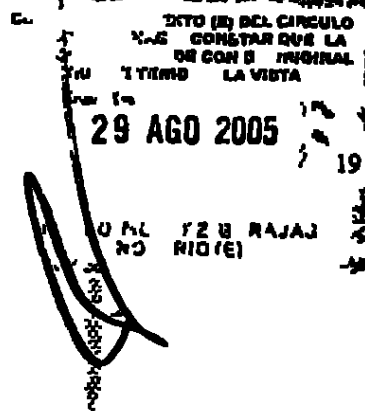
(ii) es un Afiliado de la Corporación y en cualquier momento dentro del periodo de dos años inmediatamente anterior a la fecha en cuestión era el Propietario que se Beneficia directa o indirectamente de 15% o más del poder de votación de las Acciones con Derecho a Voto entonces en manos del público o

(iii) es un cesionario de o ha heredado de otro modo cualquiera de las Acciones con Derecho a Voto que fueron en cualquier momento dentro del periodo inmediatamente anterior a la fecha en cuestión de Propiedad Beneficiosa de un Accionista Interesado si dicha cesión o sucesión hubiese ocurrido en el curso de una transacción o serie de transacciones que no comprenden una oferta publica dentro del significado de la Ley de 1933

(c) Una persona será un Propietario Beneficioso de o Poseerá Beneficiosamente cualquier Acción Votante

(i) que dicha persona o cualquiera de sus Afiliadas o Asociadas (segun se define a continuación) posee beneficiosamente directa o indirectamente dentro del significado de la Regla 13d 3 bajo la Ley de 1934 vigente el 14 de marzo de 1988 o

(ii) que dicha persona o cualquiera de sus Afiliadas o Asociadas tiene (A) el derecho de adquirir (ya sea que dicho derecho sea ejercible inmediatamente o unicamente después del paso del tiempo) según un acuerdo arreglo o entendimiento o sobre el ejercicio de derechos de conversión derechos de cambio garantías u opciones o de otro modo o (B) el derecho a votar según cualquier acuerdo arreglo o entendimiento (pero no se considerará que es el propietario beneficioso de cualquiera de las acciones del Capital Social unicamente por razón de un poder revocable otorgado para una asamblea



213
20

especifica de accionistas segun un solicitud publica de poderes para dicha asamblea y respecto a la cual las acciones ni dicha persona ni cualquiera de dichas Afiliadas o Asociadas se considera de otro modo que es el propietario beneficoso) o

(iii) que es propiedad beneficosa directa o indirectamente dentro del significado de la Regla 13d 3 bajo la Ley de 1934 vigente en la fecha de adopcion de este Certificado de Incorporacion por cualquier otra persona con la cual dicha persona o cualquiera de sus Afiliadas o Asociadas tiene un acuerdo arreglo o entendimiento para adquirir mantener votar (fuera de unicamente por razon de un poder revocable segun se describe en el subparrafo (ii) de este parrafo (c)) o enajenacion de cualquier accion de las Acciones con Derecho a Voto

siempre y cuando sin embargo que en caso de que una propiedad de acciones de un empleado o un plan semejante de la Corporacion o de cualquier Subsidiaria en el cual los beneficiarios de la misma posean el derecho a votar cualquier accion de las Acciones con Derecho a Voto de dicho plan este plan ni los fiduciarios con respecto a el (ni ninguna Afiliada de dichos fiduciarios) unicamente por razon de dicha competencia de dicho fiduciario se considerara para cualquier proposito de ello que Posee Beneficiosamente cualquiera de las acciones de las Acciones con Derecho a Voto que se tienen bajo dicho plan

(d) Con el fin de determinar si una persona es un Accionista Interesado segun el parrafo (b) de esta Seccion 3 el numero de acciones de las Acciones con Derecho a Voto consideradas en manos del publico incluire acciones consideradas de Propiedad Beneficosa a traves de la aplicacion del parrafo (c) de esta Seccion 3 pero no incluire ninguna otra accion no emitida de las Acciones con Derecho a Voto que pudiesen ser emitibles segun cualquier acuerdo arreglo

CO NOT RE SUJTO (M DEL CIRC
CACTA -S CONSTAR U
CY ICIDE CON PL (M
SIBDO 378
29 AGO 2005
20
O T D
HD RI

o entendimiento o sobre el ejercicio de derechos de conversión garantías u opciones o de otro modo

(e) Afiliada o Asociada tendrá los significados respectivos adscritos a dichos términos en la Regla 12b 2 bajo la Ley de 1934 vigente en la fecha de adopción de este Certificado de Incorporación

(f) Subsidiaria significa cualquier corporación de la cual la mayoría de las acciones en manos del público de cualquier clase de los títulos de patrimonio es propiedad directa o indirectamente de la Corporación siempre y cuando sin embargo que para los fines de la definición de Accionista Interesado expresados en el párrafo (b) de esta Sección 3 el término Subsidiaria significará únicamente una corporación de la cual posee una mayoría de las acciones en manos del público de cada clase de los títulos de patrimonio es propiedad directa o indirectamente de la Corporación

(g) **Director que Continúa** significa un miembro de la Junta Directiva de la Corporación quien es elegido originalmente a la incorporación de la Corporación o quien no es un Accionista Interesado o afiliado a un Accionista Interesado o en conexión con su presunción inicial de oficina es recomendado y aprobado para un nombramiento o elección por una mayoría de los Directores que Continúan entonces en la Junta

(h) Valor Justo del Mercado significa (i) en el caso de acciones el precio de venta al cierre más alto durante el período de 30 días que precede inmediatamente la fecha en cuestión de una acción de dichas acciones en la Cinta Compuesta para la Bolsa de Valores de Nueva York Acciones en la Lista o si dicha acción no se cotiza en la Cinta Compuesta en la Bolsa de Valores de Nueva York o si dicha acción no se enumera en dicha Bolsa en el principal

10 17 14 CIRC LO
 17 0 OMAY UN LA
 1421 107 CIRC CON EL M VITAL
 14 17 NO LA VISTA

28 AGO 2005

21



225
TL

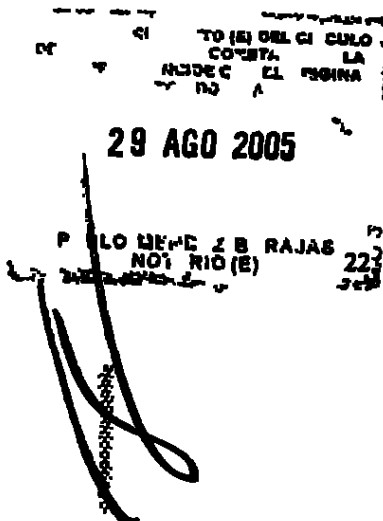
registro de valores de bolsa de los Estados Unidos bajo la Ley de 1934 en la cual dicha acción se menciona o si dicha acción no está en dicha bolsa el precio más alto de cotización de venta al cierre respecto a una acción de dicha acción durante el periodo de 30 dias que precede la fecha en cuestión en la National Association of Securities Dealers Inc El Sistema de Cotizaciones Automatizado o cualquier sistema entonces en uso o si dichas cotizaciones no están disponibles el valor justo del mercado en la fecha en cuestión de una acción de dichas acciones segun lo determina la Junta de acuerdo con la Sección 4 de este Artículo VII y (ii) en caso de propiedad fuera de efectivo o acciones el valor justo del mercado de dicha propiedad en la fecha en cuestión segun lo determina la Junta de acuerdo con la Sección 4 de este Artículo VII

(i) en el evento de una Combinación del Negocio en la cual la Corporación sobrevive la frase contraprestación que se recibirá fuera de efectivo segun se usa en los párrafo (b)(ii) y (b)(iii) de la Sección 2 de este Artículo VII incluirá las acciones de las Acciones Comunes y/o las acciones de cualquier otra clase (o sene) de las Acciones con Derecho a Voto en manos del publico retenidas por los tenedores de dichas acciones

(j) Toda la Junta significa el numero total de directores que esta corporación tendría si no hubiese vacantes

(k) Acciones Preferenciales Excluidas significa cualquier sene de Acciones Preferenciales respecto a las cuales la Designación de las Acciones Preferenciales que crean dicha sene expresamente proporciona que las disposiciones de este Artículo VII no aplicará

Sección 4 Ejecución por parte de la Junta



226
223

(a) Cumplimiento Una mayoría de Toda la Junta pero únicamente si una mayoría de Toda la Junta entonces comprenderá los Directores que Continúan o si una mayoría de Toda la Junta no comprenderá entonces a los Directores que Continúan una mayoría de los Directores que entonces Continúan tendrá el poder y deber de determinar según la información conocida por ellos después de investigación razonable todos los hechos necesarios para determinar el cumplimiento de este Artículo VII incluyendo sin limitación (i) si una persona es un Accionista Interesado (ii) el número de acciones de las Acciones con Derecho a Voto que sean propiedad beneficiosa de una persona (iii) si una persona es un Afiliado o Asociado de otro (iv) si las condiciones que aplican expresadas en el párrafo (b) de la Sección 2 se han cumplido respecto a una Combinación del Negocio (v) el Valor Justo del Mercado de las acciones u otra propiedad de acuerdo con el párrafo (h) de la Sección 32 y (vi) si los activos que son el objeto de cualquier Combinación del Negocio a que se hace referencia en el párrafo (a)(ii) de la Sección 1 tienen o la contraprestación que se recibirá para la emisión o transferencia de títulos de la Corporación o cualquier Subsidiaria en cualquier Combinación del Negocio a que hace referencia el párrafo (a)(iii) de la Sección 1 tiene un Valor Justo del Mercado igual a o superior al 10% de los activos de la Corporación según se expresa en los estados financieros consolidados revisados más recientes de la Corporación

(b) Demanda en cuanto al Accionista Interesado Una mayoría de Toda la Junta tendrá el derecho de demandar pero únicamente si una mayoría de Toda la Junta entonces comprende a los Directores que Continúan o si una mayoría de Toda la Junta entonces no comprende a los Directores que Continúan una mayoría de los entonces Directores que Continúan tendrá el derecho de demandar que cualquier persona que se crea razonablemente que es un Accionista Interesado (o posee acciones inscritas de las Acciones con Derecho a Voto de Propiedad Beneficiosa de cualquier Accionista Interesado) proporcione a



227
224

esta Corporación Información completa en cuanto a (i) el propietario(s) registrado de todas las Acciones de Propiedad Beneficiosa de dicha persona quien se cree razonablemente que es un Accionista Interesado (ii) el numero de y la clase o serie de acciones de Propiedad Beneficiosa de dicha persona quien se cree que es un Accionista Interesado registrado por dicho propietario registrado y el numero(s) de los certificados de acciones que evidencian dichas acciones y (iii) cualquier otro aspecto relacionado con la aplicabilidad o efecto de este Artículo VII segun sea razonablemente solicitado de dicha persona y dicha persona proporcionará dicha información dentro de los 10 días después del recibo de dicha demanda

(c) Obligación Fiduciaria del Accionista Interesado Nada de lo que esté contenido en este Artículo VII será interpretado que exonera a cualquier Accionista Interesado de cualquier obligación fiduciaria impuesta por la legislación

(d) Modificación del Artículo VII No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Incorporación o cualquier otra disposición de la legislación que pudiese de otro modo permitir un voto menor o que no haya voto pero además de cualquier voto afirmativo de los tenedores de cualquier clase o serie específica de las Acciones con Derecho a Voto requeridas por la legislación o este Certificado de Incorporación o cualquier Designación de Acciones Preferenciales se requerirá el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66-2/3% del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones con Derecho a Voto que votan juntas como una sola clase para alterar enmendar o revocar este Artículo VII

VIII

Ningun tenedor de acciones del capital de la Corporación tendrá ningún derecho de prioridad ni ningun otro derecho excepto según dichos derechos

COLOU r
TO (M DEL REGULO)
CONSTAN MI LA
TUO C L ORIGINAL
LA VISTA
29 AGO 2005
24
C 4 r
C 1113

228
225

estén expresamente dispuestos por contrato para comprar o subscribir o recibir cualquier acción de cualquier clase o serie de ellas del capital de la Corporación ya sea que ahora o después esté autorizado o cualquier garantía opción bono certificado para reintegro u otro título convertible en canjeable por o que lleve cualquier derecho para comprar cualquier acción de cualquier clase o serie de ellas del capital pero dichas acciones adicionales del capital y dichas garantías opciones bonos certificados para reintegro u otros títulos convertibles en canjeables por o que lleven cualquier derecho para comprar cualquier acción de cualquier clase o serie de ellas del capital pueden emitirse o enajenarse por la Junta Directiva a dichas personas y en dichos términos y por dicha contraprestación legal como a su discreción sea aconsejable o segun la Corporación haya acordado por contrato

20331371

051091

Traducido según mi mejor saber y entender este día 26 de agosto de 2005 en la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Tamayo Traductora Oficial Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia Republica de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

SECRETARÍA DE LA VICEPRESIDENCIA
29 AGO 2005

HARLE MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

25

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 Country United States of America

2 This public document
has been signed by Harriet Smith Windsor

3 acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4 bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

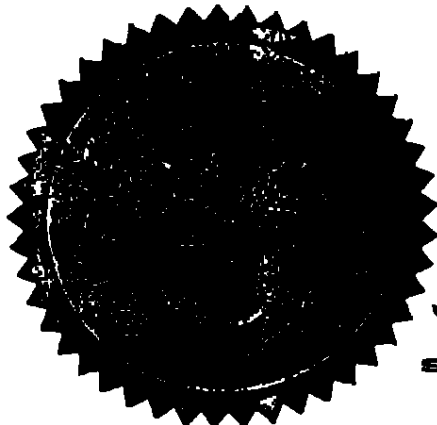
5 at Dover Delaware

6 the sixteenth day of August A D 2005

7 by Secretary of State Delaware Department of State

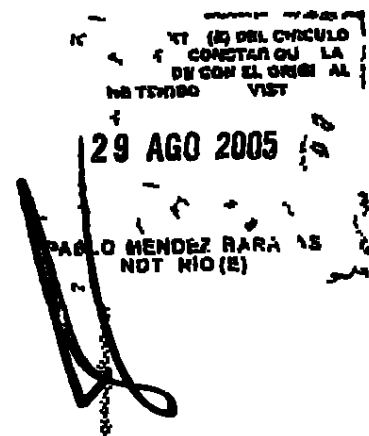
8 No 0261104

9 Seal/Stamp



10 Signature

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

I HARRIET SMITH WINDSOR SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF
DELAWARE DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT
COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF ISIS PHARMACEUTICALS
INC FILED IN THIS OFFICE ON THE NINETEENTH DAY OF JUNE A D
1991 AT 10 O'CLOCK A M



2258177 81

050677128

Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor Secretary of State
AUTHENTICATION 4096294

DATE 08-16 05

(3) DEL. ST. GULF
CONSTAN QUE LA
J-NIC FOR COP EL ORIGINAL
NO 21780 187A

29 AGO 2005

PAS
NOTARIO (2)

231
220

RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
ISIS PHARMACEUTICALS INC

Isis Pharmaceuticals Inc a corporation organized and
existing under the General Corporation Law of the State of
Delaware does hereby certify as follows

FIRST The name of the corporation is Isis
Pharmaceuticals Inc

SECOND The Certificate of Incorporation of the corpora-
tion was filed by the Secretary of State on March 25 1991

THIRD The Restated Certificate of Incorporation of the
corporation in the form attached hereto as Exhibit A has been
duly adopted in accordance with the provisions of Section 245 of
the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board
of Directors of the corporation

FOURTH Pursuant to Section 245 of the Delaware General
Corporation Law approval of the stockholders of the corporation
is not required

FIFTH The Restated Certificate of Incorporation so
adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto
and hereby incorporated by reference

IN WITNESS WHEREOF Isis Pharmaceuticals Inc has caused
this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its
President and attested to by its Assistant Secretary this 31st
day of May 1991

ISIS PHARMACEUTICALS INC

By 
Stanley T. Crooke
President

ATTEST


Aron P. Stern
Assistant Secretary

RECIBO (A) DE CIRCULO
LA
C DE CON EL ORIGEN
INTENDIO LA VISTA

29 AGO 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



232
20

EXHIBIT A

RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
ISIS PHARMACEUTICALS INC

I

The name of the Corporation is Isis Pharmaceuticals Inc

II

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 32 Lookerman Square Suite L-100 City of Dover County of Kent and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Prentice Hall Corporation System Inc

III

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware

IV

(a) The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law

(b) The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions through agreements with the agents and/or through stockholder resolutions or otherwise in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law

(c) Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification

20331371
051091

RECEIVED
CONSTANT
TE 10 C 11 EL
TE 10 C 11 EL
28 AGO 2005

JULIO MENDEZ KRAJAS
NO PIO (L)

230
233

V

The Corporation is authorized to issue two classes of shares designated respectively Common Stock and Preferred Stock. The total number of shares of all classes of stock which the Corporation has authority to issue is 65 000 000 shares consisting of 50 000 000 shares of Common Stock each having a par value of \$ 001 and 15 000 000 shares of Preferred Stock each having a par value of \$ 001. The Preferred Stock may be issued in one or more series. The Board of Directors is authorized to fix the number of shares of any such series of Preferred Stock and to determine the designation of any such series (a Preferred Stock Designation) subject to (a) such stockholder approvals as may be provided for herein and (b) the number of shares of Preferred Stock authorized at that time by this Article V. Subject to such stockholder approvals as may be provided for herein the Board of Directors is further authorized to determine or alter the rights preferences privileges and restrictions granted to or imposed upon any wholly unissued series of Preferred Stock and to increase or decrease (but not below the number of shares of such series then outstanding) the number of shares of any series of Preferred Stock. In case the number of shares of any series shall be so decreased the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution or amendment originally fixing the number of shares of such series.

VI

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation and in further definition limitation and regulation of the powers of the Corporation of its directors and of its stockholders or any class thereof as the case may be it is further provided that:

Section 1 Board of Directors

(a) Management of Corporation The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

(b) Classified Board Following the closing of the initial public offering pursuant to an effective registration statement under the Securities Act of 1933 as amended (the 1933 Act) covering the offer and sale of Common Stock to the public (the Initial Public Offering)

20331371
051091

SECO NOTARIO SEXTO (E) DEL C. REGULO
DE BO. NOT. N. 120 CONSTA QUE
FOTOCOPIA SCHE DE EL N. 120
QUE SE TIENEN VISTA
29 AGO 2005
F. U. MANDEZ B. RAJAP
NOTARIO E)

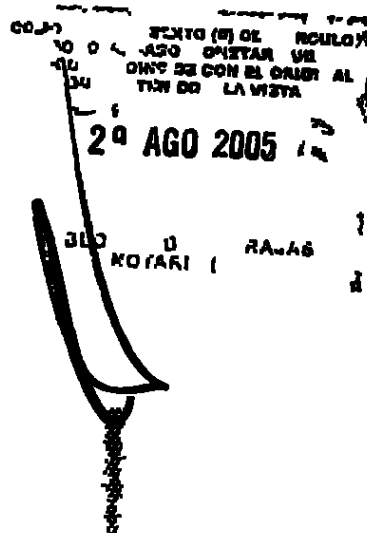
234
2311

(1) Designation of Classes The directors shall be divided with respect to the time for which they generally hold office into three classes designated as Class I Class II and Class III Class I shall consist of two directors with Class II and Class III consisting of three directors each At the first annual meeting of stockholders held after the closing of the Initial Public Offering the term of office of the Class I directors shall expire and Class I directors shall be elected for a full term of three years At the second annual meeting of stockholders held after the closing of the Initial Public Offering the term of office of the Class II directors shall expire and Class II directors shall be elected for a full term of three years At the third annual meeting of stockholders held after the closing of the Initial Public Offering the term of office of the Class III directors shall expire and Class III directors shall be elected for a full term of three years At each succeeding annual meeting of stockholders directors shall be elected for a full term of three years to succeed the directors of the class whose terms expire at such annual meeting

(ii) Change in Directorships In case of any increase in the number of directorships the additional directorships so created shall be classified so that as nearly as possible each class shall consist of one third of the number of directors then constituting the whole board Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders be filled only by the affirmative vote of the directors then in office even though less than a quorum of the Board of Directors Any director elected in accordance with the preceding sentence shall serve until the next election of the class to which such additional directorship shall be added as a director Notwithstanding the requirement that the three classes shall be as nearly equal in the number of directorships as possible no change in the number of directorships shall operate to prevent a director then in office from continuing to serve as such until the expiration of his term or his earlier death resignation or removal

(iii) Modification of Section 1(b) Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation (other than the provision for the change in the number of directorships set forth in Section 1(b)(ii)) or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock (as defined in Section 1(a) of Article VII) required by law or this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the voting power of all of the then outstanding shares of the Voting Stock voting together

20331371
051091



235
132

as a single class shall be required to alter amend or repeal this Section 1(b)

(c) Removal Subject to any limitations imposed by law the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (i) with cause by the affirmative vote of the holders of at least a majority of the outstanding Voting Stock or () without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the outstanding Voting Stock

Section 2 General

(a) The Board of Directors may from time to time make amend supplement or repeal the Bylaws provided however that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation (considered for this purpose as one class) and provided further that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders

(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide

(c) Following the closing of the Initial Public Offering no action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws and no action shall be taken by the stockholders by written consent

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation

VII

Following the closing of the Initial Public Offering:

Section 1 Stockholder Vote Required for Business Combinations

(a) Stockholder Votes In addition to any affirmative vote required by law or by this Certificate of Incorporation or by any Preferred Stock Designation and except as otherwise expressly provided in Section 2 of this Article VII

(i) any merger or consolidation of the Corporation or any Subsidiary (as hereinafter defined) with

20331371
051091

4

NOTARIO DEL CIRCULO
5407A ADO GORE AR C
JTOC MA CONCIAR CON EL ORIGIN L
29 AGO 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (P)

236
233

(A) any Interested Stockholder (as hereinafter defined) or
(B) any other corporation (whether or not itself an Interested
Stockholder) which is or after such merger or consolidation
would be an Affiliate (as hereinafter defined) of an Interested
Stockholder or

(i) any sale lease exchange mortgage pledge
transfer or other disposition (in one transaction or a series of
transactions) to or with any Interested Stockholder or any
Affiliate of any Interested Stockholder of any assets of the
Corporation or any Subsidiary having an aggregate Fair Market
Value (as hereinafter defined) equal to or greater than 10% of
the Corporation's assets as set forth on the Corporation's most
recent audited consolidated financial statements or

(iii) the issuance or transfer by the Corporation
or any Subsidiary (in one transaction or a series of trans-
actions) of any securities of the Corporation or any Subsidiary
to any Interested Stockholder or any Affiliate of any Interested
Stockholder in exchange for cash securities or other property
(or a combination thereof) having an aggregate Fair Market Value
equal to or greater than 10% of the Corporation's assets as set
forth on the Corporation's most recent audited consolidated
financial statements or

(iv) the adoption of any plan or proposal for the
liquidation or dissolution of the Corporation proposed by or on
behalf of any Interested Stockholder or any Affiliate of any
Interested Stockholder or

(v) any reclassification of securities (including
any reverse stock split) or recapitalization of the Corpo-
ration or any merger or consolidation of the Corporation with
any of its Subsidiaries or any other transaction (whether or not
with or into or otherwise involving any Interested Stockholder)
which has the effect directly or indirectly of increasing the
proportionate share of the outstanding shares of any class of
equity or convertible securities of the Corporation or any
Subsidiary which is Beneficially Owned (as hereinafter defined)
by any Interested Stockholder or any Affiliate of any Interested
Stockholder

shall require the affirmative vote of the holders of at least
66-2/3% of the voting power of all of the then outstanding shares
of capital stock of the Corporation entitled to vote generally in
the election of directors (the Voting Stock) voting together
as a single class. Such affirmative vote shall be required
notwithstanding any other provisions of this Certificate of

20331371
0 1091

5

29 AGO 2005

ABLO MONTEZ BAHAJAS
ESTADID (E)

$$\frac{237}{234}$$

Section 2 Exceptions to Stockholder Vote Requirement

(a) The Business Combination shall have been approved by a majority of the Continuing Directors (as hereinafter defined) provided however that this condition shall not be capable of satisfaction unless there are at least two Continuing Directors

(1) The consideration to be received by holders of shares of a particular class (or series) of outstanding capital stock of the Corporation (including Common Stock and other than Excluded Preferred Stock (as hereinafter defined)) shall be in cash or in the same form as the Interested Stockholder or any of its Affiliates has previously paid for shares of such class (or series) of capital stock. If the Interested Stockholder or any of its Affiliates have paid for shares of any class (or series) of capital stock with varying forms of consideration the form of consideration to be received per share by holders of shares of such class (or series) of capital stock shall be either cash or the form used to acquire the largest number of shares of such class (or series) of capital stock previously acquired by the Interested Stockholder.

20331371
051091

LA TUNISIA LUNGO IL CIRCULO
CON YAZOU
CI E NEL REGIONAL
IN DO LA VITA

29 AGO 2005

FIELD OFFICE
RECEIVED

238
235

of Common Stock in such Business Combination shall be at least equal to the higher of the following (in each case appropriately adjusted in the event of any stock dividend stock split combination of shares or similar event)

(A) (if applicable) the highest per share price (including any brokerage commissions transfer taxes and soliciting dealers fees) paid by the Interested Stockholder or any of its Affiliates for any shares of Common Stock acquired by them within the two-year period immediately prior to the date of the first public announcement of the proposal of the Business Combination (the Announcement Date) or in any transaction in which the Interested Stockholder became an Interested Stockholder whichever is higher plus interest compounded annually from the first date on which the Interested Stockholder became an Interested Stockholder (the Determination Date) through the Consummation Date at the publicly announced reference rate of interest of Bank of America N T & S A (or such other major bank headquartered in the State of California as may be selected by the Continuing Directors) from time to time in effect in the City of San Francisco less the aggregate amount of any cash dividends paid and the Fair Market Value of any dividends paid in other than cash on each share of Common Stock from the Determination Date through the Consummation Date in an amount up to but not exceeding the amount of interest so payable per share of Common Stock and

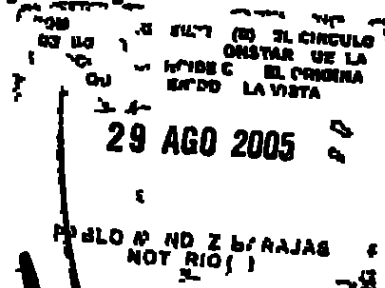
(B) the Fair Market Value per share of Common Stock on the Announcement Date or the Determination Date whichever is higher

(iii) The aggregate amount of (x) the cash and (y) the Fair Market Value as of the Consummation Date of the consideration other than cash to be received per share by holders of shares of any class (or series) other than Common Stock or Excluded Preferred Stock of outstanding Voting Stock shall be at least equal to the highest of the following (in each case appropriately adjusted in the event of any stock dividend stock split combination of shares or similar event) it being intended that the requirements of this paragraph (b)(iii) shall be required to be met with respect to every such class (or series) of outstanding Voting Stock whether or not the Interested Stockholder or any of its Affiliates has previously acquired any shares of a particular class (or series) of Voting Stock:

(A) (if applicable) the highest per share price (including any brokerage commissions transfer taxes and soliciting dealers fees) paid by the

20331371
051091

7



233
236

Interested Stockholder or any of its Affiliates for any shares of such class (or series) of Voting Stock acquired by them within the two-year period immediately prior to the Announcement Date or in any transaction in which it became an Interested Stockholder whichever is higher plus interest compounded annually from the Determination Date through the Consummation Date at the publicly announced reference rate of interest of Bank of America N T & S A (or such other major bank headquartered in the State of California as may be selected by the Continuing Directors) from time to time in effect in the City of San Francisco less the aggregate amount of any cash dividends paid and the Fair Market Value of any dividends paid in other than cash on each share of such class (or series) of Voting Stock from the Determination Date through the Consummation Date in an amount up to but not exceeding the amount of interest so payable per share of such class (or series) of Voting Stock

(B) the Fair Market Value per share of such class (or series) of Voting Stock on the Announcement Date or on the Determination Date whichever is higher and

(C) the highest preferential amount per share if any to which the holders of shares of such class (or series) of Voting Stock would be entitled in the event of any voluntary or involuntary liquidation dissolution or winding up of the corporation

(iv) After such Interested Stockholder has become an Interested Stockholder and prior to the consummation of such Business Combination (x) except as approved by a majority of the Continuing Directors there shall have been no failure to declare and pay at the regular date therefor any full quarterly dividends (whether or not cumulative) on any outstanding Preferred Stock (y) there shall have been (A) no reduction in the annual rate of dividends paid on the Common Stock (except as necessary to reflect any subdivision of the Common Stock) except as approved by a majority of the Continuing Directors and (B) an increase in such annual rate of dividends as necessary to reflect any reclassification (including any reverse stock split) recapitalization reorganization or any similar transaction which has the effect of reducing the number of outstanding shares of the Common Stock unless the failure so to increase such annual rate is approved by a majority of the Continuing Directors and (z) neither such Interested Stockholder nor any of its Affiliates shall have become the beneficial owner of any additional shares of Voting Stock except as part of the transaction which results in such Interested Stockholder becoming an Interested Stockholder provided however that no approval by

20331371
051091

OTARIO NOTARIO JENITA (M) 2 CINGULO
COT C GOA P S LONGER LA
FC M DIA M SIOB CUM ORIGINAL
TERRIO LA TA
29 AGO 2005
CARLO LENDZ D / JAS
NOTARIO ()
TERRIO LA TA

240
237

Continuing Directors shall satisfy the requirements of this subparagraph (iv) unless at the time of such approval there are at least two Continuing Directors

(v) After such Interested Stockholder has become an Interested Stockholder such Interested Stockholder and any of its Affiliates shall not have received the benefit directly or indirectly (except proportionately solely in such Interested Stockholder's or Affiliate's capacity as a stockholder of the Corporation) of any loans advances guarantees pledges or other financial assistance or any tax credits or other tax advantages provided by the Corporation whether in anticipation of or in connection with such Business Combination or otherwise

(vi) A proxy or information statement describing the proposed Business Combination and complying with the requirements of the Securities Exchange Act of 1934 as amended (the 1934 Act) and the rules and regulations thereunder (or any subsequent provisions replacing such Act rules or regulations) shall be mailed to all stockholders of the Corporation at least 30 days prior to the consummation of such Business Combination (whether or not such proxy or information statement is required to be mailed pursuant to such Act or subsequent provisions)

(vii) Such Interested Stockholder shall have supplied the Corporation with such information as shall have been requested pursuant to Section 5 of this Article VII within the time period set forth therein

Section 3 Definitions

For the purposes of this Article VII

(a) A person means any individual limited partnership general partnership corporation or other firm or entity

(b) Interested Stockholder means any person (other than the Corporation or any Subsidiary) who or which

(i) is the Beneficial Owner (as hereinafter defined) directly or indirectly of 15% or more of the voting power of the then outstanding Voting Stock or

(ii) is an Affiliate of the Corporation and at any time within the two-year period immediately prior to the date in question was the Beneficial Owner directly or indirectly of 15% or more of the voting power of the the outstanding Voting Stock or

(iii) is an assignee of or has otherwise succeeded to any shares of Voting Stock which were at any time within the

20331371
051091

DEJTO (E) EL CIRCULO
E JETAN QUE LA
CI COI EL ORIGINAL
LA VEST

29 AGO 2005

PAJIO EN L
VOTARIO 1)

244
238

two-year period immediately prior to the date in question Beneficially Owned by an Interested Stockholder if such assignment or succession shall have occurred in the course of a transaction or series of transactions not involving a public offering within the meaning of the 1933 Act

(c) A person shall be a Beneficial Owner of or shall Beneficially Own any Voting Stock:

(i) which such person or any of its Affiliates or Associates (as hereinafter defined) beneficially owns directly or indirectly within the meaning of Rule 13d-3 under the 1934 Act as in effect on March 14 1988 or

(ii) which such person or any of its Affiliates or Associates has (A) the right to acquire (whether such right is exercisable immediately or only after the passage of time) pursuant to any agreement arrangement or understanding or upon the exercise of conversion rights exchange rights warrants or options or otherwise or (B) the right to vote pursuant to any agreement arrangement or understanding (but shall not be deemed to be the beneficial owner of any shares of Voting Stock solely by reason of a revocable proxy granted for a particular meeting of stockholders pursuant to a public solicitation of proxies for such meeting and with respect to which shares neither such person nor any such Affiliate or Associate is otherwise deemed the beneficial owner) or

(iii) which is beneficially owned directly or indirectly within the meaning of Rule 13d-3 under the 1934 Act as in effect on the adoption date of this Certificate of Incorporation by any other person with which such person or any of its Affiliates or Associates has any agreement arrangement or understanding for the purpose of acquiring holding voting (other than solely by reason of a revocable proxy as described in subparagraph (ii) of this paragraph (c)) or disposing of any shares of Voting Stock

provided however that in case of any employee stock ownership or similar plan of the Corporation or of any Subsidiary in which the beneficiaries thereof possess the right to vote any shares of Voting Stock held by such plan no such plan nor any trustee with respect thereto (nor any Affiliate of such trustee) solely by reason of such capacity of such trustee shall be deemed for any purposes hereof to Beneficially Own any shares of Voting Stock held under any such plan

(d) For the purposes of determining whether a person is an Interested Stockholder pursuant to paragraph (b) of this Section 3 the number of shares of Voting Stock deemed to be outstanding shall include shares deemed Beneficially Owned through application of paragraph (c) of this Section 3 but shall

20331371
051091

10

COPIA DE LA FOLIA 3ª DEL LIBRO DE ACTAS
BOGOTÁ, D. C. SEPTIEMBRE 29 DE 2005
SECOPIA DE LA FOLIA 3ª DEL LIBRO DE ACTAS
BOGOTÁ, D. C. SEPTIEMBRE 29 DE 2005
29 AGO 2005
FOLIO 107 DE 108
NOTARIO (E) AJA

242
239

not include any other unissued shares of Voting Stock which may be issuable pursuant to any agreement arrangement or understanding or upon exercise of conversion rights warrants or options or otherwise

(e) Affiliate or Associate shall have the respective meanings ascribed to such terms in Rule 12b-2 under the 1934 Act as in effect on the adoption date of this Certificate of Incorporation

(f) Subsidiary means any corporation of which a majority of the outstanding shares of any class of equity security is owned directly or indirectly by the Corporation provided however that for the purposes of the definition of Interested Stockholder set forth in paragraph (b) of this Section 3 the term Subsidiary shall mean only a corporation of which a majority of the outstanding shares of each class of equity security is owned directly or indirectly by the Corporation

(g) Continuing Director means a member of the Board of Directors of the Corporation who is originally elected upon the incorporation of the Corporation or who is not an Interested Stockholder or affiliated with an Interested Stockholder or in connection with his or her initial assumption of office is recommended and approved for an appointment or election by a majority of Continuing Directors then on the Board

(h) Fair Market Value means: (i) in the case of stock the highest closing sale price during the 30 day period immediately preceding the date in question of a share of such stock on the Composite Tape for New York Stock Exchange-Listed Stocks or if such stock is not quoted on the Composite Tape on the New York Stock Exchange or if such stock is not listed on such Exchange on the principal United States securities exchange registered under the 1934 Act on which such stock is listed or if such stock is not listed on any such exchange the highest closing sale price quotation with respect to a share of such stock during the 30-day period preceding the date in question on the National Association of Securities Dealers Inc Automated Quotations System or any system then in use or if no such quotations are available the fair market value on the date in question of a share of such stock as determined by the Board in accordance with Section 4 of this Article VII and (ii) in the case of property other than cash or stock the fair market value of such property on the date in question as determined by the Board in accordance with Section 4 of this Article VII

(i) In the event of any Business Combination in which the Corporation survives the phrase consideration other than cash to be received as used in paragraphs (b)(ii) and (b)(iii) of Section 2 of this Article VII shall include the shares of

20331371
051091

11

RECIBO (R) DEL CIRCULO
NETA QUE LA
CON EL ORIGINAL
VISTA

29 AGO 2005

243
240

Common Stock and/or the shares of any other class (or series) of outstanding Voting Stock retained by the holders of such shares

(j) Whole Board means the total number of directors which this corporation would have if there were no vacancies

(k) Excluded Preferred Stock means any series of Preferred Stock with respect to which the Preferred Stock Designation creating such series expressly provides that the provisions of this Article VII shall not apply

Section 4 Board Enforcement

(a) Compliance A majority of the Whole Board but only if a majority of the Whole Board shall then consist of Continuing Directors or if a majority of the Whole Board shall not then consist of Continuing Directors a majority of the then Continuing Directors shall have the power and duty to determine on the basis of information known to them after reasonable inquiry all facts necessary to determine compliance with this Article VII including without limitation (i) whether a person is an Interested Stockholder (ii) the number of shares of Voting Stock beneficially owned by any person (iii) whether a person is an Affiliate or Associate of another (iv) whether the applicable conditions set forth in paragraph (b) of Section 2 have been met with respect to any Business Combination (v) the Fair Market Value of stock or other property in accordance with paragraph (h) of Section 3 and (vi) whether the assets which are the subject of any Business Combination referred to in paragraph (a)(ii) of Section 1 have or the consideration to be received for the issuance or transfer of securities by the Corporation or any Subsidiary in any Business Combination referred to in paragraph (a)(iii) of Section 1 has an aggregate Fair Market Value equal to or greater than 10% of the Corporation's assets as set forth on the Corporation's most recent audited consolidated financial statements

(b) Demand as to Interested Stockholder A majority of the Whole Board shall have the right to demand but only if a majority of the Whole Board shall then consist of Continuing Directors or if a majority of the Whole Board shall not then consist of Continuing Directors a majority of the then Continuing Directors shall have the right to demand that any person who it is reasonably believed is an Interested Stockholder (or holds of record shares of Voting Stock Beneficially Owned by any Interested Stockholder) supply this Corporation with complete information as to (i) the record owner(s) of all shares Beneficially Owned by such person who it is reasonably believed is an Interested Stockholder (ii) the number of and class or series of shares Beneficially Owned by such person who it is reasonably believed is an Interested Stockholder and held of record by each such record owner and the number(s) of the stock

20331371
051091

AR. ESTO (R) DEL CURCU
DE SO. A. 100 CINCYAR
NOT F. CINCYAR CON EL RUM AL
U. CINCYAR LA VIST

29 AGO 2005

DA 2 2 1
NC 1910 1)

244
241

certificate(s) evidencing such shares and (iii) any other factual matter relating to the applicability or effect of this Article VII as may be reasonably requested of such person and such person shall furnish such information within 10 days after receipt of such demand

(c) Fiduciary Obligation of Interested Stockholder
Nothing contained in this Article VII shall be construed to relieve any Interested Stockholder from any fiduciary obligation imposed by law

(d) Modification of Article VII Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law or this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the voting power of all of the then outstanding shares of the Voting Stock voting together as a single class shall be required to alter amend or repeal this Article VII

VIII

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right except as such rights are expressly provided by contract to purchase or subscribe for or receive any shares of any class or series thereof of stock of the Corporation whether now or hereafter authorized or any warrants options bonds debentures or other securities convertible into exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class or series thereof of stock but such additional shares of stock and such warrants options bonds debentures or other securities convertible into exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class or series thereof of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons and on such terms and for such lawful consideration as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed

20331371
051091

RECEIVED (A) RE
C. CONSTAN DE
CIBS COM E ORIGINAL
TE VINO VISTA

29 AGO 2005

PA LL A

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03- 60675

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION –
PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 534
DE FECHA 28 DE NOVIEMBRE DE 2003 EL TERMINO HABIL SEÑALADO
POR LA LEY EXPIRA EL 25 DE FEBRERO DE 2004**

NOTA Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI _____ NO X _____

243

246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C 09 de abril de 2007

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	03080875
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	66.66.4876
	Folios	003

Como resultado del examen de fondo realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica

Documentos estudiados

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios 25 a 106) y las reivindicaciones modificadas 1 a 19 (Folios 171 a 176) las cuales no representan una ampliación del objeto inicialmente presentado en el anterior capítulo reivindicatorio

La presente solicitud reivindica prioridad americana Nº US80 263313 de 22 de enero de 2001 US 80 282069 de 6 de abril de 2001 US 80 299320 de 19 de junio de 2001 y US 80 344528 de 25 de octubre de 2001 y cumple con lo establecido en los artículos 9 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

Objeto de Invención

La presente solicitud se titula **Compuestos nucleosidos como inhibidores de polimerasa de ARN viral dependiente de ARN**

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos nucleósidos y ciertos de sus derivados que son Inhibidores de la polimerasa de ARN viral dependiente del ARN Estos compuestos son inhibidores de la replicación del ARN viral dependiente del ARN y son utiles para el tratamiento de la infección viral por ARN dependiente del ARN Son útiles como Inhibidores de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (VHC) como inhibidores de la replicación del VHC y/o para el tratamiento de la infección por hepatitis C También se describen composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos nucleósidos solos o en combinación con otros agentes con actividad contra la infección viral por ARN dependiente del ARN en particular la infección por el VHC También se divulgan métodos para Inhibir la polimerasa de ARN dependiente del ARN Inhibir la replicación del ARN viral dependiente del ARN y/o tratar la infección viral por ARN dependiente del ARN con los compuestos nucleósidos de la presente solicitud

Según la descripción la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema sanitario importante que culmina en enfermedad hepática crónica por ejemplo

244

247

cirrosis y carcinoma hepatocelular en un número elevado de individuos infectados que se calcula entre el 2 y el 15% de la población mundial. Solamente en los EU se calcula que hay 4.5 millones de personas infectadas de acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades de los EU. Una vez infectados, aproximadamente un 20% de los individuos se libran del virus, pero el resto alberga al VHC por el resto de su vida. Del 10 al 20% de los individuos crónicamente infectados finalmente contraen cirrosis o cáncer que les destruye el hígado. La enfermedad viral se transmite por vía parenteral mediante la sangre y productos sanguíneos contaminados, agujas hipodérmicas contaminadas o por transmisión sexual, así como verticalmente de las madres infectadas o portadoras a sus hijos.

De acuerdo con la presente solicitud, los tratamientos actuales para la infección por el VHC que están restringidos a la inmunoterapia con interferón-alfa solo o combinado con el análogo de nucleósido, ribavirina, ofrecen un beneficio clínico limitado. Además, no se cuenta con una vacuna establecida para el VHC. Por consiguiente, hay una necesidad de obtener agentes terapéuticos mejores que combatan eficazmente la infección crónica por el VHC. Se han adoptado abordajes diferentes a la terapia para el VHC que incluyen la inhibición de la proteínasa serínica viral, helicasa y polimerasa de ARN dependiente de ARN (NS5B) y la formulación de una vacuna. Se ha encontrado que los compuestos nucleósidos de la presente solicitud y ciertos derivados de los mismos son inhibidores potentes de la replicación del ARN viral dependiente del ARN y en particular de la replicación del VHC.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: compuestos nucleósidos de fórmula I (ver folio 171) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/7064 C07H 19/14.

Respecto de los artículos 28 y 30

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla".

De acuerdo con lo anterior, el título debe especificar aun más los compuestos que se van a proteger mediante patente, sin incluir el uso o la actividad terapéutica que puedan tener dichos compuestos.

Reivindicaciones de uso

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es) 14 a 19 (Folio 176) que se refiere(n) a el uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la inhibición de la polimerasa de ARN viral dependiente de ARN o la inhibición de la replicación del ARN viral dependiente del ARN en un mamífero, no se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días.

245
245

contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 ABR 2007

CONCEPTO TÉCNICO N° 571	EXAMINADOR TÉCNICO Código N° 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°
----------------------------	--	----------------------------------

246

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03080675	Fecha de presentación	17-07-2003
Nº Prioridad	US80/283313, US80/282089 US80/288320, US80/344628	Fecha de Prioridad	22/01/01 6/04/01 19/08/01 19/08/01, 25/10/01

Palabras clave	NUCLEOSIDES
----------------	-------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A81K 31/7084 C07H 19/14

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
WO 02/057287	
Patente Original	

BASES DE DATOS CONSULTADAS
EPOLINE ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO 94/05887 EP 0471383 WO 99/20791 WO 98/40708		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Art. 45 9-04-07
------------------	-----------------