



No. 11-096477-00004-0000

Fecha: 2012-06-15 14:08:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 22

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: **11-096477**

Solicitante: **PANACEA BIOTEC LTD.**

Apoderado: **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMÁN**

Título de la Nueva Creación: **SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN DOBLE.**

Gaceta: **640 DEL 15/MAR/2012 PUBLICACIÓN No. 182**

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cuál _____

Número **79.579.680 C.S.J.**

Dirección: **Calle 108 # 51-45** Ciudad: **Bogotá**

Teléfono: **7422525** Fax: **7424092** Correo electrónico _____

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

PARRA MURILLO TITO NOE

79.579.680

71168 C.S.J.

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante		
CALLE 108 # 51-45		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
	7424092	7422525

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general: **10-085483**

TOTAL 22

4. Fundamentos de la oposición

Causal: VER ANEXO

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI

☐

NO

X

5. Anexos

X Comprobante de pago de la tasa. 120054361 14/04/12

X Poder, si fuera el caso.

☐ Fundamentos de la oposición. Se anexan ____ folios (obligatorios indicar cuántos).

☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 5 folios (obligatorios indicar cuántos)

X Copias para traslado.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

TITO NOE PARRA MURILLO

Nombre del Firmante

79.579.680 DE BOGOTA

C.C

Firma

71168 C.S.J.

Tarjeta Profesional

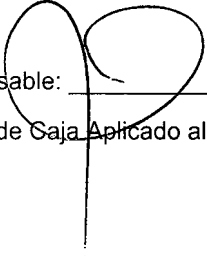
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0059361
		Bogotá D.C., Junio 14 de 2012 - 14:27:30

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.				NI 890.301.463	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181946100	14/06/2012	4.725.000.00

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00	315.000.00	
				\$315.000.00	
=====					

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-096477- -00004-0000
Fecha: 2012-06-15 14:08:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 22

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

REF: Expediente: 11-096477

TÍTULO SOLICITADO: SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN DOBLE.

PUBLICACIÓN: GACETA 640 del 15 de marzo de 2012, N° de publicación 182.

SOLICITANTE: PANACEA BIOTEC LTD.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

I. **PETICIÓN**

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 11-096477, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. **LEGÍTIMO INTERÉS**

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

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

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden una primera porción de liberación inmediata del agente activo seleccionado en forma de solución o gránulos o en forma suspendida y una segunda porción de liberación sostenida del agente activo seleccionado en la forma de micro gránulos y/o micro partículas suspendidos en la porción de liberación inmediata, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los

preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Ritonavir, Lamivudina, Zidovudina, Quetiapina, Naproxeno, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Ritonavir se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo obtuvo derechos patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 9414436 y US 5541206** (Años 1994 y 1996) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Lamivudina ostenta beneficio patentario concedido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, **No. WO 9117159** (Año 1991). De igual forma, observamos que la molécula Zidovudina obtuvo derecho patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 4724232** (Años 1988). Así mismo, observamos que la molécula Quetiapina ostentó derechos patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 240228 y US 4879288** (Años 1987 y 1989) respectivamente. Finalmente, encontramos que la molécula Naproxeno ostenta beneficios patentarios concedidos por Sur África y por Estados Unidos de América, **No. ZA 6707597, US 3904682 y US 4009197** (Años 1968, 1975 y 1977) respectivamente.

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

Cabe destacar igualmente que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones. En este sentido, la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Por lo tanto, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Adicionalmente, como punto central, es imprescindible señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, *“El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un “descubrimiento” y no una “invención”, dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio¹”* (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). En estos términos, está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

Además, es imprescindible manifestar que las moléculas propuestas en la presente solicitud son comúnmente utilizadas en las formulaciones igualmente

¹ Op Cit. Correa, Carlos. Página 8.

descritas. Dicho así, debe enfatizarse en que las formulaciones que involucran moléculas como las propuestas son totalmente conocidas y obvias por lo cual se ven afectados los requisitos de novedad y nivel inventivo. Sobre el particular, considera pertinente traer a colación menciones hechas sobre la patentabilidad de las formulaciones, las cuales podrán ilustrar más a ese Despacho:

“Como regla general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica... Finalmente, se debe destacar que, en términos generales, los procesos para preparar formulaciones son bien conocidos como tales y de aplicación habitual. Por lo tanto, las reivindicaciones de dichos procesos rara vez son inventivas...”².

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. “An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1422. (RITONAVIR)
2. The Merck Index. “An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 927-928. (LAMIVUDINA)
3. The Merck Index. “An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1746. (ZIDOVUDINA)
4. The Merck Index. “An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1382. (QUETIAPINA)

² Correa, Carlos. *Pautas para el examen de patentes farmacéuticas. Una perspectiva desde la Salud Pública*. Universidad de Buenos Aires. 2008. Páginas 6-7.

5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1109. (NAPROXENO)

VI. ANEXOS

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

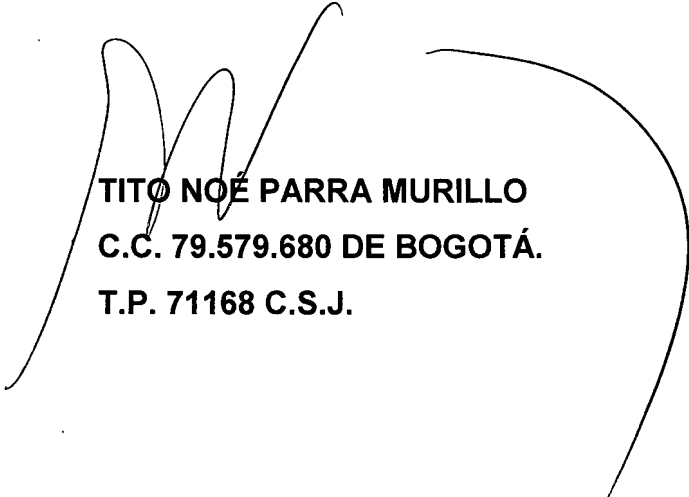
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

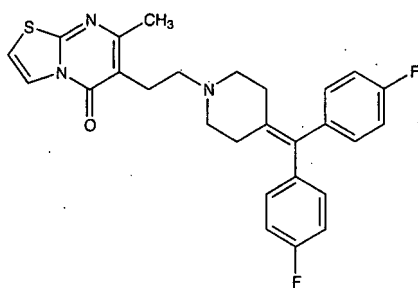
Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,



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

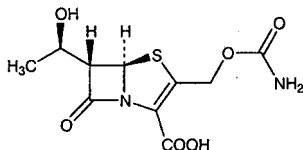


Crystals from acetonitrile, mp 145.5°. LD₅₀ in male, female mice, rats, dogs (mg/kg): 28.2, 28.2, 20.0, 22.2, 24.1, 33.2 i.v.; 626, 993, 956, 515, ~1280, 640-1280 orally (Awouters).

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

THERAP CAT: Anxiolytic; antidepressant.

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

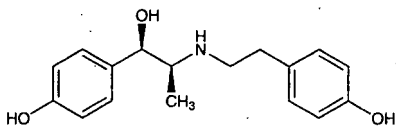


Sodium salt. [84845-58-9] FCE-22101. C₁₀H₁₁N₂NaO₆S; mol wt 310.26. [α]_D²⁰ +140°. uv max (H₂O): 258, 306 nm (ε 4150, 6030). LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 3872, 4393, 2000, 2201 i.v. (Brughera).

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

THERAP CAT: Antibacterial.

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

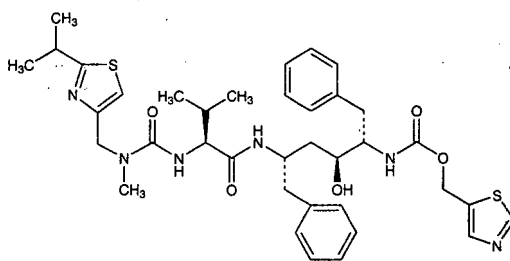


Base. Resinous mass, mp 88-90°.

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

THERAP CAT: Tocolytic.

8238. Ritonavir. [155213-67-5] (5*S*,8*S*,10*S*,11*S*)-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-thiazolylmethyl ester; (2*S*,3*S*,5*S*)-5-[*N*-[*N*-[*N*-methyl-*N*-(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]amino]carbonyl]valinyl]amino]-2-[*N*-[(5-thiazolyl)methoxycarbonyl]amino]-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane; A-84538; Abbott 84538; ABT-538; Norvir. C₃₇H₄₈N₆O₈S₂; mol wt 720.94. C 61.64%, H 6.71%, N 11.66%, O 11.10%, S 8.90%. Peptidomimetic HIV-1 protease inhibitor. Prepn: D. J. Kempf *et al.*, WO 9414436; *idem*, US 5541206 (1994, 1996 both to Abbott). Antiretroviral spectrum, pharmacokinetics: *idem et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 2484 (1995). Structural model for drug resistance: M. Markowitz *et al.*, *J. Virol.* 69, 701 (1995). HPLC determ in biological fluids: R. M. W. Hoetelmans *et al.*, *J. Chromatogr. B* 705, 119 (1998). Review of clinical experience: A. P. Lea, D. Faulds, *Drugs* 52, 541-546 (1996). Clinical trial with nucleoside analogs in HIV-infected children: S. A. Nachman *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 283, 492 (2000). Clinical trial with lopinavir, *q.v.*, in HIV infection: S. Walmsley *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 346, 2039 (2002).



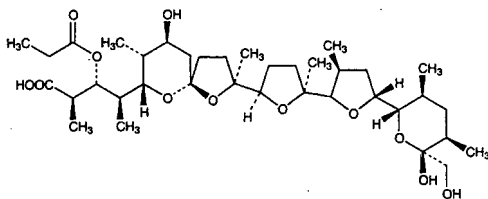
THERAP CAT: Antiviral.

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

THERAP CAT: Antineoplastic.

8240. Rivastigmine. [123441-03-2] Ethylmethylcarbamate acid 3-[(1*S*)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester; (S)-*N*-ethyl-3-[(1-dimethylamino)ethyl]-*N*-methylphenylcarbamate. C₁₄H₂₂N₂O₂; mol wt 250.34. C 67.17%, H 8.86%, N 11.19%, O 12.78%. Brain selective acetylcholinesterase inhibitor. Prepn: A. Enz, DE 3805744; *idem*, US 5602176 (1988, 1997 both to Sandoz); and activity: R. Amstutz *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 73, 739 (1990). Pharmacology: A. Enz *et al.*, *Prog. Brain Res.* 98, 431 (1993). Clinical trial in Alzheimer's disease: M. Rösler *et al.*, *Br. Med. J.* 318, 663 (1999).

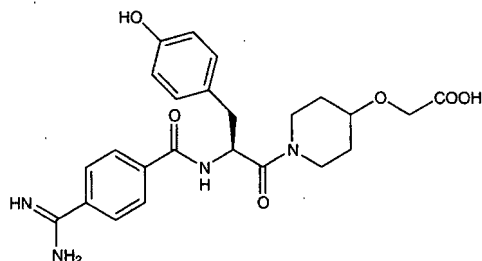
Report (Agricultural Experiment Station, Oklahoma State University, Stillwater, OK, 1991) 241; M. L. Galyean *et al.*, *J. Anim. Sci.* **70**, 2950 (1992).



Colorless prisms from chloroform-ethyl acetate. mp 151-153°. $[\alpha]_D^{25} +51.3^\circ$ ($c=0.2$ in CHCl_3). Sol in CHCl_3 , acetone, alcohols. Insol in water, *n*-hexane. LD₅₀ in mice (mg/kg): 5 i.p.; 1 i.v.; 2.5 s.c. (Kitame).

Propionate potassium. [84799-02-0] RS-11988; Cattleyst. $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{KO}_{13}$; mol wt 793.03. mp 190-192°. THERAP CAT (VET): Growth promotant.

5349. Lamifiban. [144412-49-7] (S)-[1-[2-[[4-(Aminoiminoethyl)benzoyl]amino]-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropyl]-4-piperidinyl]oxy]acetic acid; [1-[N-(*p*-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidinyl]oxy]acetic acid; Ro-44-9883. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$; mol wt 468.50. C 61.53%, H 6.02%, N 11.96%, O 20.49%. Specific nonpeptide platelet fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa) antagonist. Prepn: L. Alig *et al.*, EP 505868; *idem*, US 5378712 (1992, 1995 both to Hoffmann-La Roche); L. Alig *et al.*, *J. Med. Chem.* **35**, 4393 (1992). Pharmacology: J.-P. Carteaux *et al.*, *Thromb. Haemostasis* **70**, 817 (1993); Y. Takiguchi *et al.*, *ibid.* **73**, 683 (1995).



Crystals (zwitterionic form) from water, mp above 200° (dec). $[\alpha]_D^{20} +29.8^\circ$ ($c=0.86$ in 1*N* HCl).

Trifluoroacetate salt. [144412-50-0] $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$. mp 125-130° (dec). LD₅₀ i.v. in mice: 250 mg/kg (Alig, 1995). THERAP CAT: Antithrombotic.

5350. Laminaran. [9008-22-4] Laminarin. A polysaccharide found in brown seaweed and occurring principally in the *Laminaria* spp. Linear polymer composed of β -(1→3)-linked glucose residues; may contain small amounts of β -(1→6) linkages as interresidue linkages or as branch points and 2-3% D-mannitol as end groups. Two forms of laminaran are recognized; they are referred to as soluble and insoluble laminaran: Percival, Ross, *J. Chem. Soc.* **1951**, 720. Structure: Peat *et al.*, *ibid.* **1958**, 724, 729; **1960**, 175; Goldstein *et al.*, *Chem. Ind. (London)* **1959**, 124; Annan *et al.*, *ibid.* **1962**, 984; Annan *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1965**, 885; Maeda, Nisizawa, *Carbohydr. Res.* **7**, 97 (1968). Structure of soluble laminaran from *Eisenia bicyclis*: T. Usui *et al.*, *Agric. Biol. Chem.* **43**, 603 (1979). NMR studies of laminaran: D. Gagnaire, *Org. Magn. Reson.* **11**, 344 (1978); H. Friebolin *et al.*, *ibid.* **12**, 216 (1979). Review: W. A. P. Black, E. T. Dewar in *Industrial Gums*, R. L. Whistler, Ed. (Academic Press, New York, 2nd ed., 1973) pp 137-145.

Water-insoluble laminaran. Isolated from *L. cloustoni* Edmondst., *Laminariaceae*, is pptd spontaneously from the aq acid extract of the plant. Has lower degree of branching than the sol form. Typical analysis of the dry material: 92.5% polyglucose, 0.4% non-volatile matter; $[\alpha]_D^{16} -13.4^\circ$ ($c=0.9$). Amorphous triacetate, $(\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8)_n$, $[\alpha]_D^{16} -63.5^\circ$ ($c=0.4$ in chloroform).

Soluble form. Isolated from *L. digitata*, is separated from the acidified extract only after addition of a precipitant such as ethanol. Typical analysis (on dry basis): 91.2% polyglucose, 1.0% non-volatile matter; $[\alpha]_D^{18} -11.9^\circ$ ($c=2.1$).

Sulfate. Laminaran hydrogen sulfate. Laminaran can be sulfated to varying degrees. Highly sulfated products have anticoagulant properties comparable to heparin, while laminarans with few sulfate groups are antilipemic only: Besterman, Evans, *Br. Med. J.* **I**, 310 (1957).

5351. Laminin. Abundant structural component of the basal lamina; critical to the stability of the extracellular matrix and to the adhesion of cells to the basement membrane. Family of heterotrimeric glycoproteins composed of a heavy chain, designated α (also known as A) and 2 light chains, designated β (B1) and γ (B2), which are linked by disulfide bonds to form an asymmetrical cross-shaped structure. Eight genetically distinct laminin subunits have been identified: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\gamma 1$, and $\gamma 2$. Seven different assembly forms (laminins-1 to -7) are known and appear to be tissue specific and developmentally regulated. Exhibits diverse biological activities. Influences adhesion, growth, morphology and differentiation of a variety of cells via specific receptors including several of the integrin type. Isolated from murine Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) tumor: R. Timpl *et al.*, *J. Biol. Chem.* **254**, 9933 (1979). Review of biological activities: H. K. Kleinman *et al.*, *J. Cell. Biochem.* **27**, 317-325 (1985); of role in neural development: V. Nurcombe, *Pharmacol. Ther.* **56**, 247 (1992). Tissue distribution: E. Engvall *et al.*, *Cell Regul.* **1**, 731 (1990). Review of laminin binding proteins and receptors: R. P. Mecham, *Annu. Rev. Cell Biol.* **7**, 71-91 (1991); and role in metastasis: V. Castronovo, *Invasion Metastasis* **13**, 1-30 (1993). Structure and function of laminin isoforms: E. Engvall, *Kidney Int.* **43**, 2-6 (1993); K. Tryggevason, *Curr. Opin. Cell Biol.* **5**, 877-882 (1993). Nomenclature: R. E. Burgeson *et al.*, *Matrix Biol.* **14**, 209 (1994). Review of structure: R. Timpl, J. C. Brown, *ibid.* 275-281.

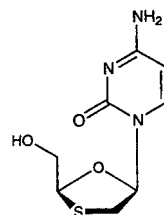
Laminin-1. EHS-laminin. Prototype laminin produced by murine EHS tumor. Contains $\alpha 1$ (also known as A or Ae), $\beta 1$ (B1, B1e) and $\gamma 1$ (B2, B2e) subunits.

Laminin-2. Merosin; laminin M. Variant found in striated muscle, placental trophoblast and Schwann cell basement membranes. Contains $\alpha 2$ (also known as M or Am), $\beta 1$ and $\gamma 1$ subunits. Identification: I. Leivo, E. Engvall, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 1544 (1988); K. Ehrig *et al.*, *ibid.* **87**, 3264 (1990).

Laminin-3. S-laminin; synaptic laminin. Contains $\alpha 1$, $\beta 2$ (also known as s or B1s), and $\gamma 1$ chains. Identification in neuromuscular junction: D. D. Hunter *et al.*, *Nature* **338**, 229 (1989).

Laminin-5. Kallinin; nicein. Contains $\alpha 3$, $\beta 3$, and $\gamma 2$ subunits. Isolated from human keratinocytes: P. Rousselle *et al.*, *J. Cell Biol.* **114**, 567 (1991). Review of role in progression of cancer: J. Lohi, *Int. J. Cancer* **94**, 763-767 (2001).

5352. Lamivudine. [134678-17-4] (2*R*-cis)-4-Amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1*H*)-pyrimidinone; (–)-2'-deoxy-3'-thiacytidine; (–)-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cystosine; 3'-thia-2',3'-dideoxycytidine; 3TC; (–)-BCH-189; GR-109714X; Epivir; Zeffix. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; mol wt 229.26. C 41.91%, H 4.84%, N 18.33%, O 20.94%, S 13.99%. Reverse transcriptase inhibitor. Prepn: J. A. V. Coates *et al.*, WO 9117159 C.A. **117**, 111989 (1991). Synthesis of enantiomers: J. W. Beach *et al.*, *J. Org. Chem.* **57**, 2217 (1992); of (–)-enantiomer: D. C. Humber *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **33**, 4625 (1992). HPLC determin in urine: D. M. Morris, K. Selinger, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **12**, 255 (1994). Clinical trial in hepatitis B: F. Nevens *et al.*, *Gastroenterology* **113**, 1258 (1997). Review of pharmacology and clinical efficacy in HIV infection: C. M. Perry, D. Faulds, *Drugs* **53**, 657-680 (1997).

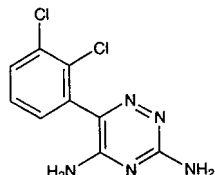


Consult the Name Index before using this section.

Page 927

Crystals from boiling ethanol. mp 160-162°. $[\alpha]_D^{21} -135^\circ$ (c = 0.38 in methanol). Soly in water (20°): ~70 mg/ml.
THERAP CAT: Antiviral.

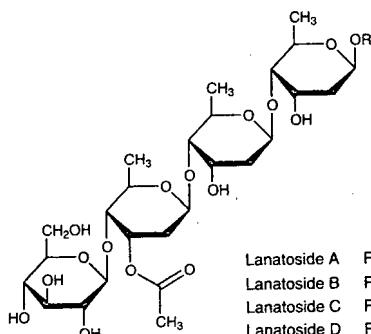
5353. Lamotrigine. [84057-84-1] 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine; 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine; LTG; BW-430C; Lamictal. $C_9H_7Cl_2N_5$; mol wt 256.09. C 42.21%, H 2.76%, Cl 27.69%, N 27.35%. Prepn: M. G. Baxter *et al.*, *EP 21121* (1981 to Wellcome Foundation); D. A. Sawyer *et al.*, *US 4602017* (1986). HPLC determ in plasma: C. L. Cheng *et al.*, *J. Chromatogr. B* **817**, 199 (2005). Anticonvulsant activity: A. A. Miller *et al.*, *Epilepsia* **27**, 483 (1986). Mechanism of action studies: M. J. Leach *et al.*, *ibid.* **490**; X. Xie, R. M. Hagan, *Neuropsychobiology* **38**, 119 (1998). Series of articles on clinical pharmacology, antiepileptic efficacy and safety: *Epilepsia* **32**, Suppl. 2, S1-S21 (1991). Clinical trial in bipolar depression: J. R. Calabrese *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* **60**, 79 (1999). Review of clinical experience in epilepsy: H. Choi, M. J. Morrell, *Expert Opin. Pharmacother.* **4**, 243-251 (2003); in bipolar disorder: Z. Bhagwagar, G. M. Goodwin, *Expert Opin. Pharmacother.* **6**, 1401-1408 (2005).



White to pale cream-colored powder. Crystals from isopropanol, mp 216-218° (uncorr.). pKa 5.7. Soly at 25° (mg/ml): water 0.17; 0.1M HCl 4.1. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 250, >640 orally (Sawyer).

THERAP CAT: Anticonvulsant. In treatment of bipolar depression.

5354. Lanatosides. Family of four glycosides, A, B, C, D, isolated from various species of *Digitalis* including *D. lanata* Ehrh., *Scrophulariaceae*: Stoll, Kreis, *Helv. Chim. Acta* **16**, 1049 (1933); Ligeti, *Pharmazie* **12**, 433 (1957); **14**, 162 (1959); Angliker *et al.*, *Ann.* **607**, 131 (1957); *D. lutea* L., *Scrophulariaceae*: Cole, Gisvold, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **47**, 654 (1958). Structure: Tschesche *et al.*, *Ber.* **92**, 2258 (1959); Uskert, *Ann.* **638**, 199 (1960); Kuhn *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **45**, 881 (1962). Absorption spectrum: Bell, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **49**, 277 (1960). Cardioactivity of lanatoside C: K.-O. Haustein, *Pharmacology* **11**, 117 (1974). Mitogenicity: L. L. G. Hammarström, C. I. E. Smith, *J. Immunol.* **120**, 694 (1978). HPLC determ: V. Y. Davydov *et al.*, *J. Chromatogr.* **248**, 49 (1982); of lanatoside C: F. Orosz *et al.*, *Anal. Biochem.* **156**, 171 (1986).



Lanatoside A R = digitoxigenin
Lanatoside B R = gitoxigenin
Lanatoside C R = digoxigenin
Lanatoside D R = digitoxigenin

Lanatoside A. [17575-20-1] (3β,5β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxycard-20(22)-enolide; digitoxigenin A; Adigal. $C_{49}H_{76}O_{19}$; mol wt 969.12. Long, flat prisms from methanol, dec 245-248°. $[\alpha]_D^{20} +31.6^\circ$ (0.48 g in 25 ml 95% alc); $[\alpha]_D^{20} +23.2^\circ$ (0.95 g in 25 ml dioxane). Soluble in 20

parts methanol, 40 parts alcohol, 225 parts chloroform, 16,000 parts water.

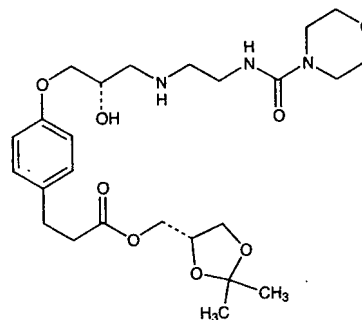
Lanatoside B. [17575-21-2] (3β,5β,16β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14,16-dihydroxycard-20(22)-enolide; digitoxigenin B. $C_{49}H_{76}O_{20}$; mol wt 985.12. Long, flat prisms from alcohol, dec 245-248° after drying in high vacuum at 150°. $[\alpha]_D^{20} +36.7^\circ$ (0.47 g in 25 ml 95% alc); $[\alpha]_D^{20} +31.8^\circ$ (0.25 g in 14.1 ml dioxane). Soluble in 20 parts methanol, 40 parts alcohol, 550 parts chloroform. Nearly insol in water.

Lanatoside C. [17575-22-3] (3β,5β,12β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14-dihydroxycard-20(22)-enolide; digitoxigenin C; Alloco; Cedilanid; Ceglunat; Celadigal; Cetosanol; Lanimerck. $C_{49}H_{76}O_{20}$; mol wt 985.12. Long, flat prisms from alcohol, dec 248-250°, after drying in vacuum at 150°. $[\alpha]_D^{20} +33.4$ to $+33.7^\circ$ (200 mg dry weight in 10 ml alcohol). One gram dissolves in 20,000 ml methanol, in 2000 ml chloroform. Freely sol in pyridine, dioxane. Practically insol in ether, petr ether.

Lanatoside D. [11030-31-2] (3β,5β,12β,16β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14,16-trihydroxycard-20(22)-enolide; digitoxigenin D. $C_{49}H_{76}O_{21}$; mol wt 1001.12. Needles from methanol and water, dec 242-250°. $[\alpha]_D^{20} +40.5^\circ$ (c = 5.95 in methanol). uv max: 220 nm (log ε 4.16).

THERAP CAT: Cardiotonic.

5355. Landiolol. [133242-30-5] 4-[(2S)-2-Hydroxy-3-[[2-[(4-morpholinylcarbonyl)amino]ethyl]amino]propoxy]benzene-propanoic acid [(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl ester; (-)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4S-ylmethyl 3-[4-[3-[2-(morpholinocarbonylamino)ethylamino]-2S-hydroxypropoxy]phenyl]propionate. $C_{25}H_{39}N_3O_8$; mol wt 509.59. C 58.92%, H 7.71%, N 8.25%, O 25.12%. Cardiorespective β-adrenergic blocker. Prepn: S. Iguchi *et al.*, *EP 397031*; *US 5013734* (1990, 1991 both to Ono Pharm.); *idem et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 462 (1992). Electrophysiology: A. Sugiyama *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **34**, 70 (1999). Clinical pharmacology: A. Kitamura *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **51**, 467 (1997). Clinical pharmacokinetics in patients with cardiac tachyarrhythmias: H. Atarashi *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **68**, 143 (2000).

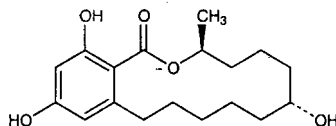


Hydrochloride. [144481-98-1] ONO-1101; Onoact. $C_{25}H_{39}N_3O_8 \cdot HCl$; mol wt 546.05. mp 125.4°. LD₅₀ in mice (mg/kg): 290 i.v. (Iguchi).

THERAP CAT: Antiarrhythmic.

5356. Lankamycin. [30042-37-6] Kujimycin B. $C_{42}H_{72}O_{16}$; mol wt 833.01. C 60.56%, H 8.71%, O 30.73%. Macrolide antibiotic produced by *Streptomyces violaceoniger* from soil of Ceylon. Isolation: Gaumann *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **43**, 601 (1960). Yields on hydrolysis an aglucone, monoacetylankolid, $C_{26}H_{48}O_{10}$, and two sugar-like substances, lankavose (D-chalcose, q.v.) and acetylarcnose: Keller-Schierlein, Roncari, *ibid.* **45**, 138 (1962). Structure: *idem, ibid.* **47**, 78 (1964); Egan, Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4129 (1970). Stereochemistry: Muntwyler, Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **55**, 460 (1972). Identity with kujimycin B: Omura *et al.*, *J. Antibiot.* **22**, 629 (1969).

Sci. 68, 1702 (1990). Review: R. S. Baldwin *et al.*, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 3, 9-25 (1983).



Crystals from isopropanol/water, mp 182-183°; $[\alpha]_D^{25} +46.3^\circ$ (c = 1.0 in methanol). LD₅₀ in mice (mg/kg): 4400 i.p.; >40000 orally (Baldwin).

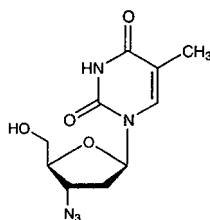
THERAP CAT (VET): Anabolic.

10122. Ziconotide. [107452-89-1] ω-Conotoxin M VIIA; ω-conopeptide MVIIA; SNX-111; CI-1009; Prialt. C₁₀₂H₁₇₂N₃₆O₃₂S₇; mol wt 2639.13. C 46.42%, H 6.57%, N 19.11%, O 19.40%, S 8.50%. Selective antagonist of N-type voltage sensitive calcium channels (VSCC). Blocks neurotransmitter release by preventing depolarization-induced calcium influx. Synthetic, 25-residue peptide corresponding to one of the conotoxins, *q.v.*, derived from the venom of the marine cone snail, *Conus magus* L. Synthesis: B. M. Olivera *et al.*, *Biochemistry* 26, 2086 (1987). Structure-activity study: L. Nadasdi *et al.*, *ibid.* 34, 8076 (1995). Binding study and use as biochemical tool: R. Kristipati *et al.*, *Mol. Cell. Neurosci.* 5, 219 (1994). NMR studies: L. K. MacLachlan *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 60, 337 (1997). Radioimmunoassay: C. M. Barksdale *et al.*, *J. Clin. Ligand Assay* 19, 229 (1996). Clinical pharmacology: D. McGuire *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 30, 400 (1997). Clinical trial in pain relief from cancer or AIDS: P. S. Staats *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 291, 63 (2004).

USE: Ligand for binding studies of voltage sensitive calcium channels.

THERAP CAT: Analgesic; neuroprotective.

10123. Zidovudine. [30516-87-1] 3'-Azido-3'-deoxythymidine; azidothymidine; AZT; BW-A509U; Retrovir. C₁₀H₁₃N₅O₄; mol wt 267.24. C 44.94%, H 4.90%, N 26.21%, O 23.95%. Pyrimidine nucleoside analog; reverse transcriptase inhibitor. Prepn: J. P. Horwitz *et al.*, *J. Org. Chem.* 29, 2076 (1964); R. P. Glinski *et al.*, *ibid.* 38, 4299 (1973). See also: J. L. Rideout *et al.*, US 4724232 (1988 to Burroughs Wellcome). Total synthesis: C. K. Chu *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 29, 5349 (1988). *In vitro* antiviral and antitumor activity: E. De Clercq *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 29, 1849 (1980); vs HIV-1 virus: H. Mitsuya *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 7096 (1985). Clinical pharmacokinetics: R. W. Klecker *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 41, 407 (1987). Toxicology studies: K. M. Ayers, *Am. J. Med.* 85, Suppl. 2A, 186 (1988). Comprehensive description: M. L. Sethi, *Anal. Profiles Drug Subs.* 20, 729-765 (1991). Review of clinical experience: G. X. McLeod, S. M. Hammer, *Ann. Intern. Med.* 117, 487-501 (1992); in prevention of perinatal HIV transmission: R. Sperling, *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 6, 197-203 (1998).

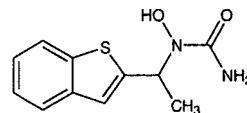


Needles from petr ether, mp 106-112° (Horwitz). Also reported as crystals from water, mp 120-122° (Glinski). $[\alpha]_D^{25} +99^\circ$ (c = 0.5 in water). Soly in water (25°C): 25 mg/ml. uv max (water): 266.5 nm (ε 11650). LD₅₀ in male, female mice, male, female rats (mg/kg): 3568, 3062, 3084, 3683 orally; >750 i.v. (all species) (Ayers).

THERAP CAT: Antiviral.

10124. Zileuton. [111406-87-2] *N*-(1-Benzo[*b*]thien-2-ylethyl)-*N*-hydroxyurea; (±)-*N*-hydroxy-*N*-(1-benzo[*b*]thien-2-ylethyl)urea; A-64077; Abbott 64077; Leutrol; Zyflo. C₁₁H₁₂N₂O₂S;

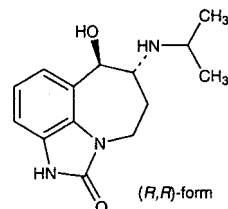
mol wt 236.29. C 55.91%, H 5.12%, N 11.86%, O 13.54%, S 13.57%. Inhibitor of 5-lipoxygenase, the initial enzyme in the biosynthesis of leukotrienes from arachidonic acid. Prepn: J. B. Summers, Jr. *et al.*, EP 279263; *idem*, US 4873259 (1988, 1989 both to Abbott). Chromatographic resolution of enantiomers: S. B. Thomas *et al.*, *J. Chromatogr.* 623, 390 (1992). Inhibition of 5-lipoxygenase: G. W. Carter *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 256, 929 (1991). Pharmacokinetics: P. Rubin *et al.*, *Agents Actions Suppl.* 35, 103 (1991). Clinical evaluation in rheumatoid arthritis: M. E. Weinblatt *et al.*, *J. Rheumatol.* 19, 1537 (1992). Clinical trial in asthma: E. Israel *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 119, 1059 (1993). Reviews: R. L. Bell *et al.*, *Int. J. Immunopharmacol.* 14, 505-510 (1992); K. McGill, W. W. Busse, *Lancet* 348, 519-524 (1996).



Crystals, mp 157-158°.

THERAP CAT: Antiasthmatic.

10125. Zilpaterol. [119520-05-7] (6*R*,7*R*)-*rel*-4,5,6,7-Tetrahydro-7-hydroxy-6-[(1-methylethyl)amino]imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one; (±)-*trans*-4,5,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-6-(isopropylamino)imidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one; RU-42173. C₁₄H₁₉N₃O₂; mol wt 261.32. C 64.35%, H 7.33%, N 16.08%, O 12.25%. β-Adrenergic agonist. Prepn: D. Fréchet *et al.*, FR 2534257; *idem*, US 4585770 (1984, 1986 both to Roussel Uclaf). Effects on growth performance and carcass characteristics of steers: A. Plascencia *et al.*, *Proc. West. Sect. Am. Soc. Anim. Sci.* 50, 331-334 (1999). GC/MS determin in commercial feeds: B. Bocca *et al.*, *J. Chromatogr. B* 783, 141 (2003); in calf eye: *idem et al.*, *J. AOAC Int.* 86, 8 (2003). Residue analysis in cattle and pigs: C. S. Stachel *et al.*, *Anal. Chim. Acta* 493, 63 (2003). ELISA screening method: W. L. Shelver, D. J. Smith, *J. Agric. Food Chem.* 52, 2159 (2004).



mp = 166°.

Hydrochloride. [119520-06-8]; [186046-04-8] (monohydrate); [186046-05-9] (trihydrate). Zilmax. C₁₄H₁₉N₃O₂.HCl; mol wt 297.78. mp = 270°.

THERAP CAT (VET): Growth promotant.

10126. Zimeldine. [56775-88-3] (Z)-3-(4-Bromophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-(3-pyridinyl)-2-propen-1-amine; (Z)-3-(4'-bromophenyl)-3-(3"-pyridyl)dimethylallylamine; zimelidine; *cis*-H-102/09. C₁₆H₁₇BrN₂; mol wt 317.22. C 60.58%, H 5.40%, Br 25.19%, N 8.83%. Serotonin uptake inhibitor. Prepn: P. B. Berntsson *et al.*, ZA 7201503; *idem*, US 3928369 (1972, 1975 both to AB Hassle). X-ray crystallographic study: S. Abrahamson *et al.*, *Acta Chem. Scand.* A30, 609 (1976). *In vivo* study in rats and humans: S. B. Ross *et al.*, *Life Sci.* 19, 205 (1976). Pharmacokinetics: D. Brown, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17, 111 (1980). Mode of action: K. Fuxe *et al.*, *Neurosci. Lett.* 13, 307 (1979). Metabolism: J. Lundström *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 31, 486 (1981). Clinical studies: A. Georgotas *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 139, 1057 (1982); E. Syvalahti *et al.*, *J. Int. Med. Res.* 10, 250 (1982). Profile of antidepressant action: S. A. Montgomery *et al.*, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 32, 35 (1982). Reversal of ethanol-induced memory impairment in human subjects: H. Weingartner *et al.*, *Science* 221, 472 (1983). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: R. C. Heel *et al.*, *Drugs* 24, 169-206 (1982). Symposium on pharmacology, pharmacokinetics, metabolism, clinical studies: *Br. J. Clin. Pract.* 1982, Suppl. 19, 1-122.

Dihydrate. [6151-25-3] Yellow needles from dil alcohol. Becomes anhydr at 95-97°. When anhydr dec 314°. uv max (alc): 258, 375 nm (log ϵ 2.75, 2.75). One gram dissolves in 290 ml abs alc, in 23 ml boiling alc. Soluble in glacial acetic acid; in aq alkaline solns with yellow color. Practically insol in water. Alcoholic solns taste very bitter. LD₅₀ orally in mice: 160 mg/kg (Sullivan).

Pentabenzyl ether. [13157-90-9] 3,3',4',5,7-Pentakis(benzyl-oxy)flavone; penta-O-benzylquercetin; Parietrope. C₅₀H₄₀O₇; mol wt 752.85. Prepn: Chopin, Chadenson, *C.R. Seances Acad. Sci. Ser. C* 263, 729 (1966); Binovic, *DE 2122514* (1972 to Biosedra), C.A. 76, 113072n (1972). Crystals, mp 123-125°. uv max (chloroform): 249, 343 nm (log ϵ 4.43, 4.14).

3- β -D-Galactoside hemipentahydrate. Hyperin; hyperoside. C₂₁H₂₀O₁₂·2½H₂O. From *Acacia melanoxylon* R. Br., *Leguminosae*: Falco, de Vries, *Naturwissenschaften* 51, 462 (1964). Yellow needles from ethanol, dec 227-230°. [α]_D²⁰ -83° (c = 0.2 in pyridine). uv max: 259, 364 nm (log ϵ 4.31, 4.39).

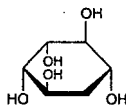
THERAP CAT: Capillary protectant.

8035. Quercimeritrin. [491-50-9] 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-7-(β -D-glucopyranosyloxy)-3,5-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one; quercetin-7-D-glucoside; 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-7-D-glucoside. C₂₁H₂₀O₁₂; mol wt 464.38. C 54.31%, H 4.34%, O 41.34%. Found in flowers of *Gossypium herbaceum* L., *Malvaceae*: Perkin, *J. Chem. Soc.* 95, 2181 (1909); from leaves of *Chrysanthemum ségetum* L. and *C. coronarium* L., *Compositae*: Geissman, Steelink, *J. Org. Chem.* 22, 946 (1957); Anyas, Steelink, *Arch. Biochem. Biophys.* 90, 63 (1960). In the mother liquor from quercimeritrin the glucosides gossypitrin and isoquercitrin, *q.v.*, are also found. Structure: Attree, Perkin, *J. Chem. Soc.* 1927, 234; Rao, Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.* 9A, 365 (1939), C.A. 34, 1071 (1940); Pacheco, Grouiller, *Compt. Rend.* 253, 1178 (1961).

Trihydrate. Yellow plates from aq pyridine. The water of crstn is given up at 100°, the anhydr material is hygroscopic, mp 247-249°. uv max (ethanol): 372, 257 nm (log ϵ 4.33, 4.38). Practically insol in cold water, more sol in hot water; sol in methanol. Sol in aq alkaline solns with deep yellow color. Is hydrolyzed by 7% H₂SO₄ yielding 1 mol quercetin and 1 mol D-glucose.

Gossypitrin. C₂₁H₂₀O₁₃; mol wt 480.38. Orange-yellow needles melting at 200-202°; slightly sol in alcohol and acetic acid.

8036. d-Quercitol. [488-73-3] 2-Deoxy-D-chiro-inositol; D-1-deoxy-muco-inositol; "acorn sugar"; (+)-protoquercitol; 1,2,3,4,5-cyclohexanepentol. C₆H₁₂O₅; mol wt 164.16. C 43.90%, H 7.37%, O 48.73%. Found in the acorns of various spp of *Quercus*, *Fagaceae*: Prunier, *Ann. Chim. Phys.* 15, 1 (1878); from leaves of the European palm (*Chaerophyllum humilis*): Muller, *J. Chem. Soc.* 91, 1766 (1907). Configuration: Posternak, *Helv. Chim. Acta* 19, 1007 (1936). Synthesis: G. E. McCasland *et al.*, *J. Org. Chem.* 33, 4220 (1968).



Sweet crystals. mp 234-235°. [α]_D²⁰ +24 to +26°. Sol in water; slightly sol in hot, almost insol in cold alcohol; practically insol in ether.

8037. Quercitrin. [522-12-3] 3-[(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)oxy]-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one; quercitroside; quercimelin; quercetin-3-L-rhamnoside; thujin. C₂₁H₂₀O₁₁; mol wt 448.38. C 56.25%, H 4.50%, O 39.25%. From *Aesculus hippocastanum* L., *Hippocastanaceae*: Hörhammer *et al.*, *Arch. Pharm.* 292, 113 (1959). Structure: Zemplén *et al.*, *Ber.* 61, 2486 (1928); Marchlewski, Skarzynski, *Biochem. Z.* 297, 56 (1938); Wolf from, Thompson in R. L. Whistler, M. L. Wolf from, *Methods in Carbohydrate Chemistry* vol. 1 (Academic Press, New York, 1962) p 202.

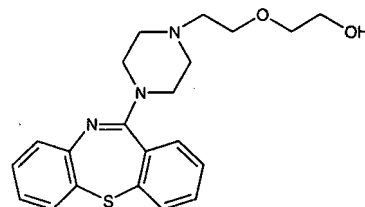
Yellow crystals from dil methanol or ethanol, mp 176-179°; from water, mp 167°. uv max (ethanol): 350, 258 nm (log ϵ 4.18, 4.30). Practically insol in cold water, ether; sol in alc; moderately sol in hot water; sol in aq alkaline solns with intense yellow color which is oxidized by air to brown.

USE: Has been used as textile dye. **Flavine yellow shade** is prepared by extracting quercitrin bark with high pressure steam and consists mainly of quercitrin: Tisdale, *Can. Text. J.* 57, 44 (1941).

8038. Quercus. White oak. Dried inner bark of trunk and branches of *Quercus alba* L., *Fagaceae*. *Habit.* Eastern U.S. and Canada. *Constit.* Tannic acid, oak-red, resin, pectin, levulin, quercitol.

THERAP CAT: Astringent.

8039. Quetiapine. [111974-69-7] 2-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol; 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepine. C₂₁H₂₅N₃O₂S; mol wt 383.51. C 65.77%, H 6.57%, N 10.96%, O 8.34%, S 8.36%. Combined serotonin (5HT₂) and dopamine (D₂) receptor antagonist. Prepn: E. J. Warawa, B. M. Migler, EP 240228; *eidem*, US 4879288 (1987, 1989 both to ICI). HPLC and GC/MS determ in plasma: R. H. Pullen *et al.*, *J. Chromatogr.* 573, 49 (1992). Series of articles on pharmacology: *Psychopharmacology* 112, 285-307 (1993). Clinical evaluation in schizophrenia: H. Wetzel *et al.*, *ibid.* 119, 231 (1995). Review of clinical experience: B. Green, *Curr. Med. Res. Opin.* 15, 145-151 (1999).



Hemifumarate. [111974-72-2] ICI-204636; Seroquel. (C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂·C₄H₄O₄; mol wt 883.09. Crystals from ethanol, mp 172-173°.

THERAP CAT: Antipsychotic.

8040. Quillaja. Soap bark; quillay bark; Panama bark; China bark; Murillo bark. Inner dried bark of *Quillaja saponaria* Molina, *Rosaceae*. *Habit.* South America (Peru, Chile); cultivated in Northern Hindustan. *Constit.* Quillaic acid, quillajasaponin, sucrose, tannin.

USE: Manuf of saponin; in mineral water industry, shampoo liquids, etc.; as foam producer.

8041. Quillaja Saponin. The saponin of quillay bark. Isolation: Kobert, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 23, 233 (1887); Pachorukow, *Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat* 1, 5 (1888); Cofman-Nicoresti, *Pharm. J.* 111, 103 (1923), found the total saponin content of quillay bark to be ~9 or 10%. The saponin is built from quillaic acid, a sugar and possibly other substances.

Amorphous, deliquescent powder which causes sneezing when dispersed in the air. Freely sol in dil alc. Foams easily when shaken with water, the foam being relatively stable.

8042. Quin2. [73630-23-6] (salt); [83014-44-2] (acid). *N*-[2-[[[8-Bis(carboxymethyl)amino]-6-methoxy-2-quinolinyl]methoxy]-4-methylphenyl]-*N*-(carboxymethyl)glycine tetrapotassium salt; 2-[[[2-bis(carboxymethyl)amino]-5-methylphenoxy]methyl]-6-methoxy-8-bis(carboxymethyl)amino]quinoline; quin-2. C₂₆H₂₃K₄N₃O₁₀; mol wt 693.87. C 45.01%, H 3.34%, K 22.54%, N 6.06%, O 23.06%. Fluorescent indicator dye which is primarily used for measuring changes in intracellular Ca²⁺. Increases in ion concn results in increased fluorescence without a shift in wavelengths. Prepn: R. Y. Tsien, *Biochemistry* 19, 2396 (1980). Use in measuring Ca²⁺ flow: J. N. Crofts, G. J. Barritt, *Biochem. J.* 264, 61 (1989); Zn²⁺-protein interactions: J. R. Jefferson *et al.*, *Anal. Biochem.* 187, 328 (1990); in fluorescent lifetime imaging of cells: J. R. Lakowicz *et al.*, *Cell Calcium* 15, 7 (1994). Fluorescent properties of acetoxymethyl ester: N. Miyoshi *et al.*, *Appl. Fluoresc. Technol.* 4, 3 (1992). Dissociation parameters for Ca²⁺ and Mg²⁺ complexes: D. T. W. Bryant, *Biochem. J.* 226, 613 (1985); and photophysics: V. Van Den Bergh *et al.*, *Photochem. Photobiol.* 61, 442 (1995). Review of use in measurement of Ca²⁺: R. Y. Tsien, T. Pozzan, *Methods Enzymol.* 172, 230-232 (1989).

Acid. [81-05-0] 6-naphthol; acid. $C_{10}H_7NO_3$; 5.27%, O 21.50%, S naphthalenesulfonic acid; naphthyl- acids obtained: Green,

water at 20°. Almost

4-7] 2-Naphthalenol; benzoylnaphthol; 48.28. C 82.24%, H

th age. mp 107-110°. ohol, chloroform, glyc-

ine. [551-09-7] N-1-2-(α -naphthylamino)-77.38%, H 7.58%, N bromoethylphthalimide: 1939).

NH₂

; bp₇₆₀ ~320° (dec); n_D²⁵ ut 0.2 g in 100 ml at 25°; n: 10.5. Readily sol in

Long hexagonal prisms; dil hydrochloric acid, e, abs alc.

of sulfanilamide in body nitrites, and sulfates.

34-0] 1-Isocyanatonaph-09%, H 4.17%, N 8.28%,

inary temp; vapors have a (e.g., phenylisocyanate). ther, petr ether, alcohol.

[551-06-4] 1-Isothiocyawt 185.24. C 71.32%, H =C=S. Prepn: Cymer-700 (1963); Jochims, Ber. pyrethrum as insecticide. blic Health Rep. 54, 1426 74 (1943); Becker, Plaa, Capizzo, Roberts, *ibid.* 17,

id tasteless, mp 58°. Insol at alcohol, acetone, carbon orally in mice: 245 mg/kg

atitits.

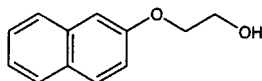
3-6] 2-Hydroxypropanoic naphthyl ester; Lactol; Lac-

tonaphthol. $C_{13}H_{12}O_3$; mol wt 216.23. C 72.21%, H 5.59%, O 22.20%. $CH_3CHOHCOOC_{10}H_7$. Prepd by heating equimolar amounts of β -naphthol sodium and sodium lactate to 125-130° in the presence of phosphorus oxychloride: P. Lebeau, *Traité de Pharmacie Chimique* vol. II (Masson, Paris, 1955/56) p 964.

Crystals from alcohol. Moderately sol in alcohol. Insol in water, ether.

THERAP CAT: Antiseptic (intestinal).

6413. 2-(2-Naphthoxy)ethanol. [93-20-9] 2-(2-Naphthalenyloxy)ethanol; β -naphthoxyethanol; betanaphthoxyethanol; β -hydroxyethyl 2-naphthyl ether; 2-(β -hydroxyethoxy)naphthalene; ethylene glycol mono-2-naphthyl ether. $C_{12}H_{12}O_2$; mol wt 188.22. C 76.57%, H 6.43%, O 17.00%. Prepd by the condensation of β -naphthol with ethylene chlorohydrin: Rindfusz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 42, 157, 164, 165 (1920); Kirner, Richter, *ibid.* 51, 3409 (1929); by heating β -naphthol with ethylene oxide and sodium ethoxide in alcohol: Boyd, Marle, *J. Chem. Soc.* 105, 2117 (1914).



Crystals from benzene + petr ether, mp 76.7°. Insoluble in water. One gram dissolves in 4 g of 95% alcohol, in 2 g acetone; also sol in ether, chloroform. uv max (0.004% in chloroform): 273, 328 nm (E ~1.00, ~0.395).

THERAP CAT (VET): Formerly as anesthetic.

6414. 1-Naphthyl Salicylate. [550-97-0] 2-Hydroxybenzoic acid 1-naphthalenyl ester; α -naphthyl salicylate; α -naphthol salicylate; Alphol. $C_{17}H_{12}O_3$; mol wt 264.28. C 77.26%, H 4.58%, O 18.16%.

Crystalline powder. mp 83°. Insol in water. Freely sol in alcohol, ether, oils.

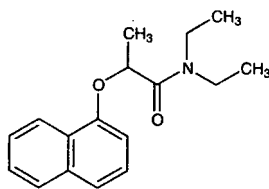
THERAP CAT: Anti-infective; anti-inflammatory.

6415. 2-Naphthyl Salicylate. [613-78-5] 2-Hydroxybenzoic acid 2-naphthalenyl ester; β -naphthol salicylate; Betol; Naphthalol; Naphthosalol; Salinaphthol. $C_{17}H_{12}O_3$; mol wt 264.28. C 77.26%, H 4.58%, O 18.16%.

White, odorless, tasteless, crystalline powder. mp 95°. Insol in water or glycerol. Sparingly sol in cold alcohol; freely sol in boiling alcohol, in benzene, ether.

THERAP CAT: Antiseptic.

6416. Napropamide. [15299-99-7] *N,N*-Diethyl-2-(1-naphthalenyloxy)propanamide; *N,N*-diethyl-2-(1-naphthoxy)propionamide; 2-(α -naphthoxy)-*N,N*-diethylpropionamide; R-7465; Devriol. $C_{17}H_{21}NO_2$; mol wt 271.35. C 75.25%, H 7.80%, N 5.16%, O 11.79%. Prepn: H. Filles *et al.*, US 3480671 (1969 to Stauffer). Characteristics in the soil: C. H. Wu *et al.*, *Weed Sci.* 23, 54 (1975). Toxicity study: T. Kawada *et al.*, *Niigata Igakkai Zasshi* 87, 289 (1973), C.A. 80, 56257h (1974).

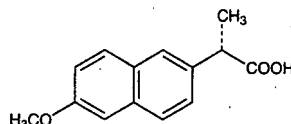


Light brown solid from *n*-pentane, mp 63-64° (tech, 69.5°). Solubility in water at 20°: 70 ppm. LD₅₀ in mice (g/kg): >5 orally, >1 i.p., >1 s.c. (Kawada).

USE: Herbicide.

6417. Naproxen. [22204-53-1] (α S)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic acid; *d*-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid; MNPA; RS-3540; Bonyl; Dysmenalgit; Equiproxen; Floginax; Laraflex; Laser; Malexin; Naixan; Napren; Naprius; Naprosyn; Naprosyne; Naprux; Naxen; Nycopren; Pranoxen; Prexan; Proxene; Proxine; Veradol; Xenar. $C_{14}H_{14}O_3$; mol wt 230.26. C 73.03%, H 6.13%, O 20.85%. Nonsteroidal anti-inflammatory. Prepn: J. H.

Fried, I. T. Harrison, ZA 6707597; *eidem*, US 3904682; *eidem*, US 4009197 (1968, 1975, 1977 all to Syntex); I. T. Harrison *et al.*, *J. Med. Chem.* 13, 203 (1970). Pharmacology: Roszkowski *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 179, 114 (1971). Activity may be due to the ability to inhibit prostaglandin biosynthesis. Mode of action studies: Tomlinson *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46, 552 (1972). Metabolism: Runkel *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 61, 703 (1972). HPLC determin in plasma and serum: P. J. Streete, *J. Chromatogr.* 495, 179 (1989). Stereoselective synthesis: K. T. Wan, M. E. Davis, *Nature* 370, 449 (1994). Clinical studies: Katona *et al.*, *Clin. Trials J.* 8, 3 (1972); Runkel, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 1457 (1972). Review: *Arzneim.-Forsch.* 25, 278-332 (1975). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: R. N. Brogden *et al.*, *Drugs* 18, 241-277 (1979). Comprehensive description: F. J. Al-Shammmary *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* 21, 345-373 (1992).



Crystals from acetone-hexane, mp 152-154°. [α]_D²⁵ +66° (in chloroform). Sol in 25 parts ethanol (96%), 20 parts methanol, 15 parts chloroform, 40 parts ether. Practically insol in water. LD₅₀ in mice (mg/kg): 435 i.v.; 1234 orally; in rats (mg/kg): 575 i.p.; 534 orally (Roszkowski).

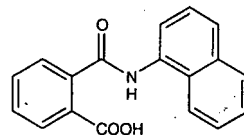
Piperazine salt. [70981-66-7] Piproxen; Numidan. $(C_{14}H_{14}O_3)_2 \cdot C_4H_{10}N_2$; mol wt 546.65.

Sodium salt. [26159-34-2] RS-3650; Aleve; Anaprox; Antalgin; Apranax; Axer Alfa; Flanax; Gynestrel; Miranax; Naprelan; Primeral; Synflex. $C_{14}H_{13}NaO_3$; mol wt 252.24. Crystals from acetone, mp 244-246°. [α]_D²⁵ -11° (in methanol).

THERAP CAT: Anti-inflammatory; analgesic; antipyretic.

THERAP CAT (VET): Anti-inflammatory.

6418. Naptalam. [132-66-1] 2-[(1-Naphthalenylamino)carbonyl]benzoic acid; *N*-1-naphthylphthalamic acid; α -naphthylphthalamic acid. $C_{18}H_{13}NO_3$; mol wt 291.30. C 74.22%, H 4.50%, N 4.81%, O 16.48%. Selective pre-emergence herbicide. Prepn: A. E. Smith, O. L. Hoffmann, US 2556665 (1951 to U.S. Rubber). Activity: O. L. Hoffmann, A. E. Smith, *Science* 109, 588 (1949). Mobility in soil: A. E. Smith *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* 5, 748 (1957).



Crystals from ethanol, *d*₄²⁰ 1.40. mp 203° (technical grade, mp 175-180°). Soly: <0.02 g/100 ml of water. Sol in alkaline solns, but dec above pH 9.5. Slightly sol in ethanol, acetone, benzene. Hydrolyzed by strong acids and bases.

Sodium salt. ACP-332; NPA-3; Alanap. $C_{18}H_{12}NNaO_3$; mol wt 313.28.

USE: Herbicide; as analytical reagent for thorium and zirconium.

6419. Narasin. [55134-13-9] (4S)-4-Methylsalinomycin; narasin A; Compd 79891; Antibiotic A-28086 factor A; C-7819B; Monteban. $C_{43}H_{72}O_{11}$; mol wt 765.03. C 67.51%, H 9.49%, O 23.00%. Main component of a polyether antibiotic complex produced by *Streptomyces aureofaciens* NRRL 5758 & NRRL 8092. Production: D. H. Berg *et al.*, DE 2525095 corresp to US 4038384 (1975, 1977 to Lilly); L. D. Boeck *et al.*, *Dev. Ind. Microbiol.* 18, 471 (1976). Isoln and characterization: D. H. Berg, R. L. Hamill, *J. Antibiot.* 31, 1 (1978). Biosynthetic studies using ¹³C-NMR study: D. E. Dorman *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 59, 2625 (1976). Structure: J. L. Occolowitz *et al.*, *Biomed. Mass Spectrom.* 3, 272 (1976); H. Seto *et al.*, *J. Antibiot.* 30, 530 (1977). Anticoccidial activity: M. D. Ruff *et al.*, *Poult. Sci.* 59, 2008 (1980). Total synthesis: Y. Kishi *et al.*, *Front. Chem., Plenary Keynote Lect.*



EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE HASTA EL ULTIMO DIA HABIL DE LA SEGUNDA QUINCENA DE ABRIL. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL TELEFONO 8861352.

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999	7911	IX
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004	13371	IX
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/01/2007	625	IX
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/02/2008	1880	IX
E.P. 1907	11/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/05/2009	5950	IX
E.P. 3672	24/08/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/08/2009	9876	IX
ACT 116	04/03/2010	ASAMBLEA GRAL ORDINARIA	11/05/2010	5470	IX
E.P. 4421	21/10/2010	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/10/2010	12622	IX
E.P. 1786	16/05/2011	NOTARIA TERCERA DE CALI	24/05/2011	6318	IX

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES: 1) FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES. 2) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. 3) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. 4) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 5) IMPORTAR CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS O A GRANEL. 6) EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN O NO LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS. 7) ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES REFERIDAS, PODRÁ REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD, DE GESTIÓN DE LICENCIAS, REGISTROS DE EXPORTACIÓN O IMPORTACIÓN, CONVENIOS RELATIVOS A ESAS ACTIVIDADES Y LOS ACTOS RELACIONADOS CON EL MISMO.

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

CERTIFICA

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD.

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



FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, ADEMÁS DE LAS ESTABLECIDAS EN LA LEY, ESTE ÓRGANO TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES, ENTRE OTRAS: 5) DELEGAR EN LA JUNTA DIRECTIVA, CUANDO LO ESTIME OPORTUNO, ALGUNA O ALGUNAS DE SUS FUNCIONES CUYA DELEGACIÓN NO ESTÉ PROHIBIDA POR LA LEY O POR LOS ESTATUTOS; 9) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACIÓN Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS; 10) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACIÓN A LA SOCIEDAD; 11) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; 12) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; 13) DECRETAR LA PRÓRROGA DEL TÉRMINO DE DURACIÓN DE LA SOCIEDAD; 14) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 15) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACIÓN ESTATUTARIA; 16) DISPONER LA ESCISIÓN, FUSIÓN O TRANSFORMACIÓN DE LA SOCIEDAD; 17) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; 19) ADOPTAR TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS Y EL INTERÉS DE LOS ACCIONISTAS Y DE LA SOCIEDAD. 20) LAS QUE POR LEY Y POR SU CONDICIÓN DE SUPREMO ÓRGANO SOCIAL NATURALMENTE LE CORRESPONDAN Y NO ESTÉN ASIGNADAS A OTRO ÓRGANO SOCIETARIO.

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

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, ADEMÁS DE LAS FUNCIONES DE LEY, ENTRE OTRAS: 2) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, NOMBRAR A QUIEN DEBA EJERCERLOS, SEÑALAR SUS FUNCIONES, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD, EXCEPTO AQUELLOS CUYO NOMBRAMIENTO O REMOCIÓN CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. 3) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA. 9) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA EN LA CELEBRACIÓN DE PROCESO CONCURSAL CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL. 17) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6.000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS; CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJEROS, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIÓNES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA. 18) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UN SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (USD\$1.500.0000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES. 19) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS. 20) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA PARA LA REALIZACIÓN DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA. 22) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS. 26) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES. 27) AUTORIZAR LA ENAJENACIÓN A CUALQUIER TÍTULO, RELACIONADA CON MAQUINARIA INDUSTRIAL, TERRENOS, EDIFICIOS E INTANGIBLES Y APROBAR DONACIONES. IGUALMENTE AUTORIZARÁ LA CONSTITUCIÓN DE GARANTÍAS HIPOTECARIAS, PRENDARIAS O DE CUALQUIER OTRA ÍNDOLE SOBRE DICHOS ACTIVOS. 29) LAS DEMÁS QUE LE ASIGNEN LOS ESTATUTOS Y LAS LEYES SOBRE LA MATERIA.

REPRESENTACIÓN LEGAL. ADMINISTRACIÓN.

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

EL PRESIDENTE Y VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA, SERÁ TAMBIÉN REPRESENTANTE LEGAL PRIMERO Y SEGUNDO DE LA SOCIEDAD.

LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DE REPRESENTANTES LEGALES, DE ESTOS CARGOS Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS SIN LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS PARA OTROS REPRESENTANTES LEGALES.

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

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

EXISTIRÁ UN QUINTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD QUE TENDRÁ LIMITACIÓN EN SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6.000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, GOBIERNOS Y ENTIDADES DEL EXTERIOR, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SUJECCIÓN A LAS ÓRDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA. ADEMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: 1) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6.000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, NACIONALES O EXTRANJERAS, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA, CON GOBIERNOS O ENTIDADES EXTRANJERAS, CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV); OBTENER CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS NO SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y CONTRATAR OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES PREVIA APROBACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. 2) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD



CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. 3) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. 4) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. 5) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS. 6) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 7) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. 8) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. 9) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES. 10) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO NO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LÍMITE DEL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. 11) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIONES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS, EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. 12) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

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

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

FUE(RON) NOMBRADO(S):

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

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

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

CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
ROBERTO MAURICE VENTURA CRISPINO

C.C.9086003

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

CERTIFICA

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

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

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

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE AGOSTO DE 2010
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA



INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9530 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

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

CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT: 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE JUNIO DEL 2011
INSCRIPCION: 22 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NRO. 7772 LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE MAYO DE 2012
INSCRIPCION: 03 DE MAYO DEL 2012 NRO. 5421 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NIT. 890301463-8

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

ACTIVIDAD:A) LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PUEDE LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

SUBORDINADA

AMERICAN GENERICS S A S

NIT. 800223214-9

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.

NIT. 815003912-2

DOMICILIO:PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

ACTIVIDAD: LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS,



LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES DESDE LA ZONA FRANCA CUMPLIENDO LAS NORMAS DEL RÉGIMEN FRANCO: 1) LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASI COMO FABRICAR, DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR Y EXPORTAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA. 2) DESARROLLAR Y EJECUTAR EN CUALQUIER FORMA O MODO SERVICIOS LOGÍSTICOS, CONTRATAR DIRECTAMENTE O MEDIANTE CONTRATO EXTERNO TODAS Y CADA UNA DE SUS ACTIVIDADES O SERVICIOS. 3) CELEBRAR CUALQUIER TIPO DE CONTRATO DE FABRICACIÓN DE MAQUILA CON ENTIDADES COLOMBIANAS O EXTRANJERAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL PERÚ S.A

DOMICILIO:LIMA

NACIONALIDAD:PERU

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

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT. 800097402-6

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO:ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS

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

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

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD S A S EN LIQUIDACION

NIT. 890312050-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

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

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

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.

DOMICILIO: SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

NACIONALIDAD: REPÚBLICA DOMINICANA

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

ACTIVIDAD: FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

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

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

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

PODRÁ EFECTUAR LA INVERSIÓN EN BIENES INMUEBLES, URBANOS O RURALES Y LA ADQUISICIÓN, ADMINISTRACIÓN, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACIÓN DE LOS MISMOS.

LA INVERSIÓN DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSÁTILES Y PARTES DE INTERÉS EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASÍ COMO LA NEGOCIACIÓN DE TODA CLASE DE DERECHOS DE CRÉDITO.

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI

RENOVO : POR EL AÑO 2012

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 14 DE MARZO DE 2012

CERTIFICA



QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

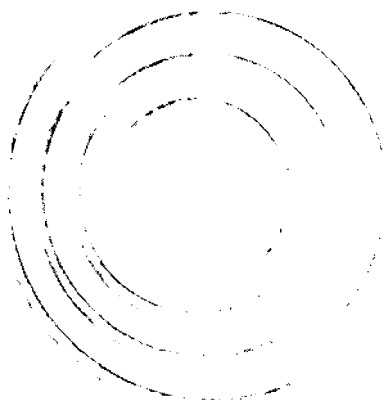
LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

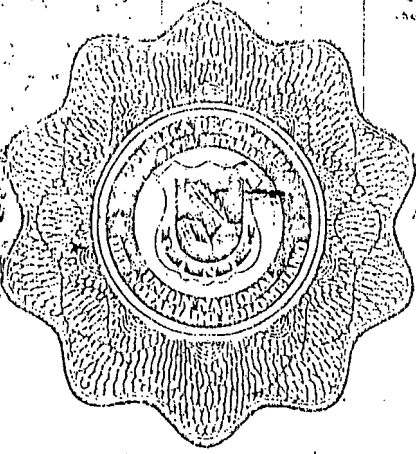
DADO EN CALI A LOS 25 DIAS DEL MES DE MAYO DEL AÑO 2012 HORA: 11:21:46 AM

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI



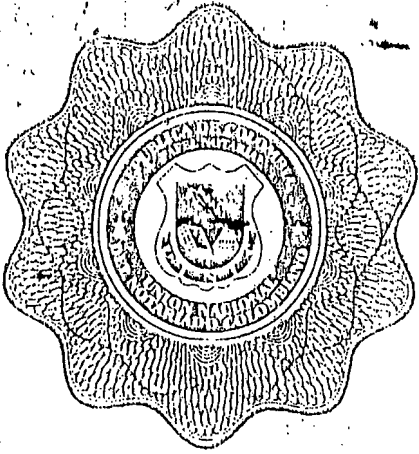
00419
AA 8569987

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

DE AGOSTO - - - - -
DEL DOS MIL DOS (2002). - - - - -
ACTOS: PODER GENERAL. - - - - -
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE
REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - - - -
A: TITO NOE PARRA MURILLO. - - - - -
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES
(33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA
QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS
COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, de
edad, vecino de Bogotá, identificado con 31 MAY 2012
de ciudadanía número 17.125.100 de Bogotá D.C.
manifestó: - - - - -
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante
Legal en nombre y representación de LAFRANCOL S.A.,
sociedad comercial organizada y existente conforme a
las leyes colombianas, con domicilio y sede
principal en Cali, constituida mediante escritura
pública número mil cuatrocientos treinta y cuatro
(1434) de la Notaria Cuarta (4) del Distrito del
veintinueve (29) de septiembre de mil novecientos
cincuenta y ocho (1958), reformada en distintas
oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali. - - - - -
SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público

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

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



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

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

b) Para que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina del artículo 70 del C.P.C. y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transcribir, coadyuvar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar a los efectos de los actos de agentes oficiosos de todos los asuntos antes mencionados, que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio, los Tribunales Contenciosos Administrativos, Consejo de Estado, jurisdicción penal, civil o comercial.

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

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

REPUBLICA DE COLOMBIA
HILDA MARCELA RODRIGUEZ ENJO
NOTARIA ENCOMODA del
NOTARIA 75-BOGOTA D.C.

31 MAY 2012

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

28 FEB 2012

REPUBLICA DE COLOMBIA
HILDA MARCELA RODRIGUEZ ENJO
NOTARIA ENCOMODA del
NOTARIA 75-BOGOTA D.C.

28 FEB 2012

DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL DOCUMENTO

LEON DEATRIZ LOPEZ
NOTARIA
BOGOTA D.C.

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

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

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. N°.

TEL. N°.

LAFRANCOL, S.A.

NIT. -

31 MAY 2012

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

Notaria de su original que se expide conforme al

artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en 02
hojas útiles con destino a Interesado

DERECHOS: Deto. 1772/79
Notaria de Bogotá D. C. 20 ENE. 2004

REPUBLICA DE COLOMBIA

33 ★ ★ 33

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA