



No. 12-029410- -00004-0000

Fecha: 2012-12-13 16:45:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

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: **12-029410**

Solicitante: **BOARD OF REGENTS THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM**

Apoderado: **DILIA MARIA RODRIGUEZ**

Título de la Nueva Creación: **TRATAMIENTO DE CÉLULAS TUMORALES DE ASTROCITOS CON INHIDORES DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA**

Gaceta: **651 DEL 17SEP/2012 PUBLICACIÓN No. 1310**

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

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: **tparra@lafrancol.com**

☐ 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
Tparra@lafrancol.com	7424092	7422525

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

TOTAL 23

4. Fundamentos de la oposición

Causal: VER ANEXO

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI

☐

NO

X

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa. No. 12-132976 DE 29/NOV/12

☒ Poder, si fuera el caso.

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

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

☒ 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
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 132976

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2012 - 15:56:00

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	500891941	27/11/2012	6.300.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	1632 OPOSICION NUEVA CRACION / PRESENTACION	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. 12-029410- -00004-0000

Fecha: 2012-12-13 16:45:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

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

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

, Noviembre 29 de 2012 - 15:56:05

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

REF: Expediente: 12-029410

TÍTULO SOLICITADO: TRATAMIENTO DE CÉLULAS TUMORALES DE ASTROCITOS CON INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA.

PUBLICACIÓN: GACETA 652 del 17 de septiembre de 2012, N° de publicación 1310.

SOLICITANTE: BOARD OF REGENTS THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN.

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.S. LAFRANCOL S.A.S.**, 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 12-029410, 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.S. LAFRANCOL S.A.S.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a un antagonista del receptor de Endotelina que puede ser Macitentan o una mezcla de Bosentan y Macitentan y el agente citotóxico entre otros, puede ser Irinotecan y/o Etopósido, composiciones y combinaciones útiles en la prevención o tratamiento de metástasis cerebral, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos

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

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Irinotecan, Etopósido, Doxorubicina, Cisplatino, Ifosfamida, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Irinotecan se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostentó beneficios patentarios concedidos por Japón y por Estados Unidos de América, **No. JP Kokai 85 19790 y US 4604463** (Años 1985 y 1996) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Etopósido ostentó beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 3524844** (Año 1970). De igual forma, observamos que la molécula Doxorubicina obtuvo derechos patentarios concedidos por Sur África y por Estados Unidos de América, **No. ZA 6802378 y US 3590028** (Años 1968 y 1971) respectivamente. Así mismo, observamos que la molécula Cisplatino ostenta beneficios patentarios concedidos por Alemania, **No. DE 2318020 y DE 2329485** (Año 1972). Finalmente, cabe mencionar que la molécula Ifosfamida ostenta beneficios patentarios concedidos por Francia y por Estados Unidos de América, **No. FR 1530962 y US 3732340** (Años 1968 y 1973) respectivamente.

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

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

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

profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad...¹.

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 medio²"* (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). En estos términos, está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

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

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 885-886. (IRINOTECAN)

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

² Op Cit. Correa, Carlos. Página 8.

2. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 662. (ETOPÓSIDO)
3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 582. (DOXORUBICINA)
4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 387. (CISPLATINO)
5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 849-850. (IFOSFAMIDA)

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.S.
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

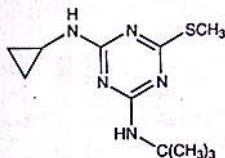
Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,

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

Ecological risk assessment: L. W. Hall, Jr. *et al.*, *Crit. Rev. Toxicol.* 29, 367-437 (1999).



Crystals from water, mp 128-133°. Soly (ppm): 9.0 in water; 5.9 in 0.3 mol/l salinity; 1.8 in 0.6 mol/l salinity. Vapor pressure 6.6×10^{-7} mm Hg. Log P (n-octanol/water): 3.95; also reported as 2.8 (Hall). LC₅₀ (96 hr in salt water) in mysid shrimp, inland silverside, sheepshead minnow (ng/l): 400000, 1580000, 3500000; LC₅₀ (96 hr in fresh water) in rainbow trout, bluegill sunfish (ng/l): 790000, 2600000 (Hall).

USE: Booster algicide in antifouling paint.

5085. Iridium. [7439-88-5] Ir; at. wt 192.217; at. no. 77; valences 1, 3, 4; also 2, 5, 6. Group VIII (9). Two naturally occurring isotopes: 191 (38.5%); 193 (61.5%); artificial, radioactive isotopes: 182-190; 191; 192; 194-198. Occurrence in earth's crust about 0.001 ppm. Discovered in 1804 by Tennant. Occurs in nature in the metallic state, usually as a natural alloy with osmium (osmiridium); found in small quantities alloyed with native platinum (platinum mineral) or with native gold. Recovery and purification from osmiridium: Deville, Debray, *Ann. Chim. Phys.* 61, 84 (1861); from the platinum mineral: Wichers, *J. Res. Natl. Bur. Stand.* 10, 819 (1933). Reviews of prepn, properties and chemistry of iridium and other platinum metals: Gilchrist, *Chem. Rev.* 32, 277-372 (1943); W. P. Griffith, *The Chemistry of the Rarer Platinum Metals* (John Wiley, New York, 1967) pp 1-41, 227-312; Livingstone in *Comprehensive Inorganic Chemistry* vol. 3, J. C. Bailar Jr. *et al.*, Eds. (Pergamon Press, Oxford, 1973) pp 1163-1189, 1254-1274.

Silver-white, very hard metal; face-centered cubic lattice. mp 2450°; bp ~4500°. d_4^{20} 22.65; highest sp gr of all elements. Specific heat 0.0307 cal/g°C. Mohs' hardness 6.5. Pure iridium is not attacked by any acids including aqua regia; only slightly by fused (non-oxidizing) alkalis. It is superficially oxidized on heating in the air. Is attacked by fluorine and chlorine at a red heat; attacked by potassium sulfate or by a mixture of potassium hydroxide and nitrate on fusion; attacked by lead, zinc or tin. The powdered metal is oxidized by air or oxygen at a red heat to the dioxide, IrO₂, but on further heating the dioxide dissociates into its constituents.

USE: In manufacturing crucibles; in hardening platinum; in making nibs for fountain-pen points.

5086. Iridium Hexafluoride. [7783-75-7] F₆Ir; mol wt 306.21. F 37.23%, Ir 62.77%. IrF₆. Prepd by direct fluorination of iridium: Ruff, Fischer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 179, 161 (1929); Robinson, Westland, *J. Chem. Soc.* 1956, 4481. Crystal structure: Siegel, Northrop, *Inorg. Chem.* 5, 2187 (1966).

Golden yellow, cubic crystals. d (calc) 4.82. Very hygroscopic. mp 44.4°. bp 53°. Volatilizes on slow heating. Reduced to IrF₄ by halogens. Decomposes in aqueous soln. Does not react with dry glass below 150°. May be stored in evacuated quartz ampuls.

5087. Iridium Sesquioxide. [1312-46-5] Ir₂O₃; mol wt 432.43. Ir 88.90%, O 11.10%.

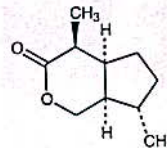
Blue-black powder. Decomposes at about 1000° into metal and oxygen. Insol in water; slowly dissolved by boiling HCl. Oxidized to IrO₂ by HNO₃.

5088. Iridium Trichloride. [10025-83-9] Cl₃Ir; mol wt 298.58. Cl 35.62%, Ir 64.38%. IrCl₃. Prepn: Dillamore, Edwards, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 31, 2427 (1969). Several known modifications. Crystal structure: Brodersen *et al.*, *Naturwissenschaften* 52, 205 (1966); Babel, Deigner, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 339, 57 (1965).

α -Form. Brown, monoclinic crystals. β -Form; red, orthorhombic crystals. Olive-green modification also prepd: Dillamore, Edwards, *loc. cit.* Decomposes at 763°. Insol in water, acids, alkalis.

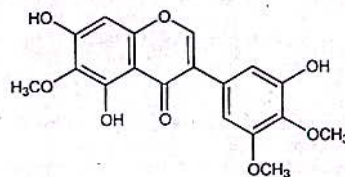
USE: Catalyst for chlorination and polymerization reactions.

5089. Iridomyrmecin. [485-43-8] [4S-(4 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-Hexahydro-4,7-dimethylcyclopenta[c]pyran-3(1H)-one; 2-(hydroxymethyl)- α ,3-dimethylcyclopentaneacetic acid δ -lactone; iridomyrmecin. C₁₀H₁₆O₂; mol wt 168.23. C 71.39%, H 9.59%, O 19.02%. Iridolactone isolated from the Argentine ant *Iridomyrmex humilis* Mayr., *Dolichoderinae*. Exhibits antibacterial and insect antifeedant activity. Isolat: Pavan, *Ric. Sci.* 19, 1011 (1949); *Chim. Ind. (Milan)* 37, 625 (1955); Fusco *et al.*, *ibid.* 251, 958; Cavill *et al.*, *Aust. J. Chem.* 9, 288 (1956); 10, 352 (1957). Synthesis: Korte *et al.*, *Tetrahedron* 6, 201 (1959); Sisido *et al.*, *J. Org. Chem.* 29, 3361 (1964); R. S. Matthews, J. K. Whitesell, *ibid.* 40, 3312 (1975); Y. Yamada *et al.*, *Chem. Lett.* 1978, 1405; P. Callant *et al.*, *Tetrahedron* 37, 2085 (1981). Stereochemistry: Korte *et al.*, *Ber.* 94, 1952 (1961); McConnell *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1962, 445; Büchi, Manning, *Tetrahedron* 18, 1049 (1962). Activity as bactericide and insecticide: M. Pavan, *Z. Hyg. Infektionskrankh.* 134, 136 (1952), C.A. 46, 9796f (1952).



Prisms from petr ether. Aromatic odor, resembling catnip. Salty taste. mp 60-61°. Sublimes_{0.01} 50-55°. bp_{1.5} 104-108°. [α]_D²⁰ +210° (c = 4 in ethanol); [α]_D²⁰ +205° (c = 0.223 in carbon tetrachloride). n_D^{20} 1.4607. Sparingly sol in water: 0.2 g/100 ml H₂O (25°). Sol in fats and fat solvents. Freely sol in ether.

5090. Iridenin. [548-76-5] 5,7-Dihydroxy-3-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-6-methoxy-4H-1-benzopyran-4-one; 3',5,7-trihydroxy-4',5',6-trimethoxyisoflavone. C₁₈H₁₆O₈; mol wt 360.31. C 60.00%, H 4.48%, O 35.52%. From rhizome of *Iris florentina* L., *Iridaceae*: de Laire, Tiemann, *Ber.* 26, 2010 (1893). Structure: Baker, *J. Chem. Soc.* 1928, 1022. Synthesis: Baker *et al.*, *Tetrahedron Lett.* no. 5, 6 (1960); Farkas, Várady, *Ber.* 93, 2685 (1960); Baker *et al.*, *J. Chem. Soc. C* 1970, 1219.



Yellow plates or needles from dil alc, mp 185°. uv max (abs ethanol): 267 nm. Sol in warm alcohol, benzene, chloroform; practically insol in water, ether, petr ether.

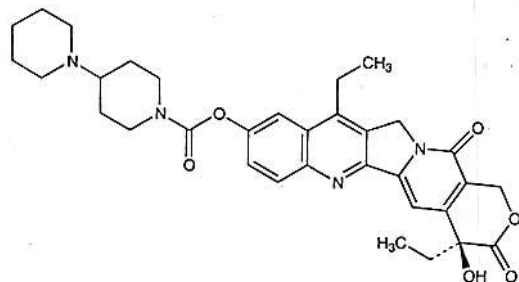
Triacetate. C₂₄H₂₂O₁₁. Prisms from dil acetic acid, mp 127-128°.

7-Glucoside. Iridin; 7-(glucosyloxy)-3',5'-dihydroxy-4',5',6-trimethoxyisoflavone. C₂₄H₂₆O₁₃. Monohydrate, needles from dil alc, mp 208°. When anhydrous, mp 217°. One gram of anhydrous iridin dissolves in 500 ml water, 43 ml acetone. Sol in hot alcohol; practically insol in ether, ethyl acetate, benzene, chloroform.

Note: There also is an oleoresin called *iridin* (Extractum Iridis) from *Iris versicolor* (blue flag) by extraction with 60% alc. Another substance named *iridine* is a protamine from the sperm of rainbow trout: Felix, Mager, *Z. Physiol. Chem.* 249, 124 (1937).

5091. Irinotecan. [97682-44-5] [1,4'-Bipiperidine]-1'-carboxylic acid (4S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl ester; 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin; (+)-7-ethyl-10-hydroxycamptothecin 10-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate; (+)-(4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14-(4H,12H)-dione. C₃₃H₃₈N₄O₆; mol wt 586.68. C 67.56%, H 6.53%, N 9.55%, O 16.36%. DNA topoisomerase I inhibitor. Semisynthetic derivative of camptothecin, *q.v.*; de-esterified *in vivo* to the active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxy-

camptothecin (SN-38). Prepn: JP Kokai 85 19790; T. Miyasaka *et al.*, US 4604463 (1985, 1986 both to Yakult Honsha); S. Sawada *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 39, 1446 (1991). Antitumor activity and toxicity data: T. Kunimoto *et al.*, *Cancer Res.* 47, 5944 (1987). Mechanism of action study: Y. Kawato *et al.*, *ibid.* 51, 4187 (1991). Clinical trial in colorectal cancer: J. Y. Douillard *et al.*, *Lancet* 355, 1041 (2000). Review of pharmacology and clinical experience: N. Masuda *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 24, 3-26 (1996); S. O'Reilly, E. K. Rowinsky, *ibid.* 47-70; of clinical toxicity: K. Seiter, *Expert Opin. Drug Safety* 4, 45-53 (2005).

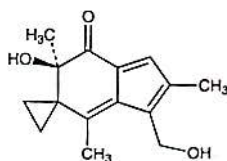


Pale yellow powder, mp 222-223°.

Hydrochloride trihydrate. [136572-09-3]; [100286-90-6] (hydrochloride). CPT-11; DQ-2805; Campto; Camptosar. C₃₃H₃₈N₄O₆·HCl·3H₂O; mol wt 677.18. Slightly pale yellow needles or crystalline powder from water, mp 256.5°. [α]_D²⁰ +67.7° (c = 1 in water). uv max (ethanol): 221, 254, 359, 372 nm (ϵ 53800, 36600, 26200, 25300). Slightly sol in water and organic solvents. pH of 2% aqueous soln = 4. LD₅₀ in mice (mg/kg): 177.5 i.p.; 765.3 orally (Kunimoto).

THERAP CAT: Antineoplastic.

5092. Irofulven. [158440-71-2] (6'R)-6'-Hydroxy-3'-(hydroxymethyl)-2',4',6'-trimethylspiro[cyclopropane-1,5'-(5H)inden]-7'-(6'H)-one; (hydroxymethyl)acylfulvene; HMAF; MGI-114; NSC-683863. C₁₅H₁₈O₃; mol wt 246.30. C 73.15%, H 7.37%, O 19.49%. Semi-synthetic antitumor agent derived from illudin S, *q.v.* Inhibits DNA synthesis and induces apoptosis in tumor cells. Prepn: M. J. Kelnner *et al.*, US 5523490 (1996 to Univ. California); T. C. Morris *et al.*, *J. Nat. Prod.* 59, 896 (1996). Enantioselective synthesis: *idem et al.*, *J. Org. Chem.* 69, 619 (2004). Effect on DNA integrity and apoptosis: J. M. Wojnarowski *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 54, 1181 (1997). Clinical pharmacokinetics and toxicology: J. Alexandre *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 10, 3377 (2004). Clinical evaluation in hormone-refractory prostate cancer: N. Senzer *et al.*, *Am. J. Clin. Oncol.* 28, 36 (2005). Review: M. Baekelandt, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 3, 1517-1526 (2002).



Crystals from ether, mp 127-129°. [α]_D²⁵ -639° (c = 0.096 in ethanol). Crystal density: 1.262 g/cm³. uv max (ethanol): 235, 330 nm (ϵ 15100, 9200) with tailing to 480 nm.

THERAP CAT: Antineoplastic.

5093. Iron. [7439-89-6] Fe; at. no. 26; at. wt 55.845; valences 2, 3; seldom 1, 4, 6. Group VIII (8). Four naturally occurring isotopes: 54 (5.82%); 56 (91.66%); 57 (2.19%); 58 (0.33%); artificial, radioactive isotopes: 52; 53; 55; 59-61. Second most abundant metal in earth's crust after aluminum: about 5%. The earth's core is believed to consist mainly of iron. Important ores include hematite (Fe₂O₃), magnetite (Fe₃O₄), limonite [FeO(OH)·nH₂O] and siderite (FeCO₃). Essential dietary nutrient. Study of iron and its compds by Mössbauer spectroscopy: Danon, ⁵⁷Fe: Metal, Alloys and Inorganic Compounds" in *Chemical Applications of Mössbauer Spectroscopy*, V. I. Goldanskii, R. H. Herber, Eds. (Aca-

demic Press, New York, 1968) p 159-313. Ions involved in oxygen transport, electron transport, nitrogen fixation and a number of other biological processes: Nielsands, "Evolution of Biological Iron Binding Centers" in *Struct. Bonding* 11, 145-170 (1972). Review of biology, pharmacology and toxicity of iron compounds: several authors, *Clin. Toxicol.* 4, 525-642 (1971); of metabolism and homeostasis: G. Papanikolaou, K. Pantopoulos, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 202, 199-211 (2005). Comprehensive reviews: Feldmann, Schenck in *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie* vol. 6 (München-Berlin, 1955) pp 261-407; Nicholls in *Comprehensive Inorganic Chemistry* vol. 3, J. C. Bailar, Jr. *et al.*, Eds. (Pergamon Press, Oxford, 1973) pp 979-1051; W. A. Knepper in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* vol. 13 (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1981) pp 735-753. Review of use in cereal flour fortification: R. Hurrell *et al.*, *Nutr. Rev.* 60, 391-406 (2002).

Silvery-white or gray, soft, ductile, malleable, somewhat magnetic metal. Holds magnetism only after hardening (as alloy steel, *e.g.*, Alnico). Supplied as ingots, powder, wire, sheets, etc. Takes a bright polish; can be rolled, hammered, bent, particularly when red hot. Stable in dry air but readily oxidizes in moist air, forming "rust" (chiefly oxide, hydrated). In powder form it is black to gray. Commercial iron usually contains some C, P, Si, S and Mn. d pure 7.86; cast 7.76; wrought 7.25-7.78; steel 7.6-7.78. mp pure 1535°; cast 1000-1300°; wrought 1500°; steel 1300°. bp 3000°. Electrical resistivity (20°): 9.71 microhm-cm. Readily attacked by dil mineral acids and attacked or dissolved by organic acids; not appreciably attacked by cold concd H₂SO₄ or HNO₃, but is attacked by the hot acids.

USE: Alloyed with C, Mn, Cr, Ni, and other elements to form steels. Nutritional supplement in wheat flours, corn meal, grits and other cereal products. ⁵⁵Fe and ⁵⁹Fe used in tracer studies; the former in biological studies.

5094. Iron Dextran. [9004-66-4] Dextran iron complex; DexFerrum; Imferon; INFED. Complex of ferric hydroxide with dextran, *q.v.* Prepn: E. London, G. D. Twigg, US 2820740 (1958 to Bengier); US RE 24642 (1959); J. R. Herb, US 2885393 (1959 to Laros). Use in treatment of iron-deficiency anemia: I. M. Baird, D. A. Podmore, *Lancet* 264, 942 (1954). Acute toxicity: R. P. Beliles, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23, 537 (1972). Comparison of different formulations: R. Lawrence, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 52, 190 (1998). Mössbauer spectroscopy and x-ray diffraction study: B. Knight *et al.*, *J. Inorg. Biochem.* 73, 227 (1999). Use as an iron supplement for anemic piglets: A. K. Egeli, T. Framstad, *Res. Vet. Sci.* 66, 179 (1999). Clinical evaluation in iron deficiency: J. C. Barton *et al.*, *Am. J. Med.* 109, 27 (2000). Review of carcinogenicity studies: *IARC Monographs* 2, 161-178 (1973); of clinical experience: D. L. Burns *et al.*, *Nutrition* 11, 163-168 (1995); of toxicity profile: D. L. Burns, J. J. Pomposelli, *Kidney Int.* 55, S119-S124 (1999).

Commercial product is a dark brown, slightly viscous soln. Very sol in water, DMSO. Dec in 95% ethanol and acetone. LD₅₀ i.v. in mice: 2240 mg Fe/kg (Beliles).

Caution: This substance is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-155.

THERAP CAT: Hematinic.

THERAP CAT (VET): Nutritional factor (parenteral). Used in iron deficiency anemia, chiefly in pigs.

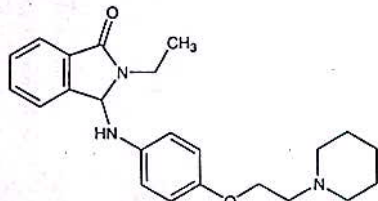
5095. Irone. [1335-94-0] 6-Methylionone. The fragrant principle of violets, best isolated from the rhizomes of iris or from orris oil: F. Tiemann, P. Kruger, *Ber.* 26, 2675 (1893); Ruzicka *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 16, 1143 (1933); Naves, Mazuyer, *Les Parfums Naturels* (Paris, 1939). Irone, as isolated, is an isomeric mixture of α -, β - and γ -irones, *q.v.*, with each having the same molecular formula, C₁₄H₂₂O. Synthesis of isomeric mixture: Eschinazi, US 3019265 (1962 to Givaudan).

Light yellow, slightly viscous liquid. Very stable, does not discolor. In dil alcoholic soln the characteristic odor of violets is best appreciated.

USE: In perfumery for orris and violet compositions.

5096. α -Irone. [79-69-6] 4-(2,5,6,6-Tetramethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-butene-2-one. C₁₄H₂₂O; mol wt 206.32. C 81.50%, H 10.75%, O 7.75%. Main perfume ingredient of violets.

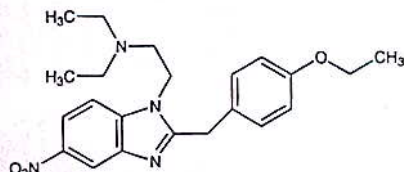
3882. Etomidolone. [21590-92-1] 2-Ethyl-2,3-dihydro-3-[[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]amino]-1*H*-isoindol-1-one; 2-ethyl-3-(β -piperidino-*p*-phenetidino)phthalimidine; K-2680; Smedolin. $C_{23}H_{29}N_3O_2$; mol wt 379.50. C 72.79%, H 7.70%, N 11.07%, O 8.43%. Anticholinergic antispasmodic. Prepn: N. Giraldi, V. Mariotti, *ZA* 6705704; *idem*, US 3624206 (1968, 1971 both to Erba). Quantitative evaluation in humans: G. Sacchetti *et al.*, *Farmaco Ed. Prat.* 27, 708 (1972). Spasmolytic properties: M. Takeda, *Oyo Yakuri* 7, 903 (1973), *C.A.* 80, 66678 (1974). Pharmacology: M. Takeda *et al.*, *ibid.* 1073, *C.A.* 81, 33285 (1974); T. Mukai *et al.*, *Jpn. J. Pharmacol.* 31, 147 (1981), *C.A.* 95, 18068 (1981).



Crystals from ligroin, mp 106-107°. LD₅₀ in mice (mg/kg): 176 orally; 44.8 i.v. (Giraldi, Mariotti, 1971).

THERAP CAT: Antispasmodic.

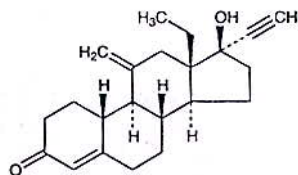
3883. Etonitazene. [911-65-9] 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-*N,N*-diethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazole-1-ethanamine; 1-[(2-diethylamino)ethyl]-2-(*p*-ethoxybenzyl)-5-nitrobenzimidazole; 2-*p*-ethoxybenzyl-1-(2-diethylaminoethyl)-5-nitrobenzimidazole. $C_{22}H_{28}N_4O_3$; mol wt 396.48. C 66.65%, H 7.12%, N 14.13%, O 12.11%. Prepn: Hunger *et al.*, *Experientia* 13, 400 (1957); Hoffmann *et al.*, US 2935514 (1960 to Ciba). Crystal structure: C. Humblet *et al.*, *Acta Crystallogr.* B34, 3828 (1978). Binds selectively to mu-opioid receptors: M. S. Moolten *et al.*, *Life Sci.* 52, PL199 (1993).



Hydrochloride. $C_{22}H_{28}N_4O_3 \cdot HCl$. mp 162-164°.

Note: This is a controlled substance (opiate): 21 CFR, 1308.11. THERAP CAT: Analgesic (narcotic).

3884. Etonogestrel. [54048-10-1] (17 α)-13-Ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinorepregn-4-en-20-yn-3-one; 17-ethynyl-17 β -hydroxy-18-methyl-11-methyleneestr-4-en-3-one; 3-ketodesogestrel; 3-oxodesogestrel; Org-3236; Implanon. $C_{22}H_{28}O_2$; mol wt 324.46. C 81.44%, H 8.70%, O 9.86%. Biologically active metabolite of desogestrel, *q.v.* Prepn: H. Hofmeister *et al.*, EP 51762; *idem*, US 4371529 (1982, 1983 both to Schering AG); H. Gao *et al.*, *Steroids* 62, 398 (1997). Series of articles on clinical experience: *Contraception* 58, Suppl. 1, 75S-115S (1998). Clinical safety and efficacy: H. B. Croxatto *et al.*, *Hum. Reprod.* 14, 976 (1999). Review of clinical studies: J. E. Edwards, A. Moore, *Br. J. Fam. Plann.* 24, 3-16 (1999).

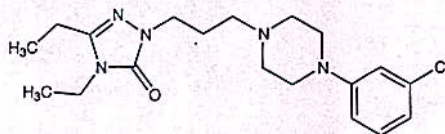


mp 199-201°. [α]_D +87.6°.

THERAP CAT: Progestogen; implantable contraceptive.

3885. Etoperidone. [52942-31-1] 2-[3-[4-(3-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-4,5-diethyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-

3-one. $C_{19}H_{28}ClN_5O$; mol wt 377.91. C 60.39%, H 7.47%, Cl 9.38%, N 18.53%, O 4.23%. Psychotropic drug related structurally to trazodone, *q.v.* Prepn: G. Palazzo, DE 2351739; *idem*, US 3857845 (both 1974 to Angelini). Pharmacology and acute toxicity: R. Lisciani *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 28, 417 (1978); M. T. Ramacci *et al.*, *ibid.* 29, 294 (1979). Clinical evaluation: P. Bertolotti, *G. Clin. Med.* 58, 393 (1977). Teratology study: S. Barcellona *et al.*, *Toxicology* 8, 87 (1977). Acute cardiovascular toxicity study: R. Lisciani *et al.*, *ibid.* 10, 151 (1978).

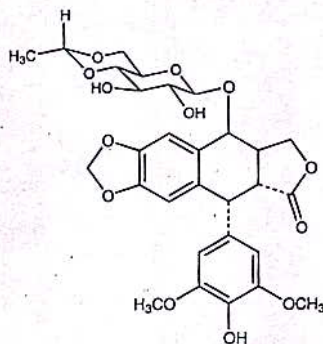


Liq, bp_{0.5} 230°.

Hydrochloride. [57775-22-1] AF-1191; ST-1191; Axiomin; Depracer; Etoran; Staff; Tropene. $C_{19}H_{28}ClN_5O \cdot HCl$; mol wt 414.37. Crystals from isopropanol, mp 197-198°. pH (2% aq soln): 4.1 $\pm$ 0.2. Sol in water, alc; slightly sol in chloroform. Practically insol in acetone, benzene, ether. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 580, 720 orally; 72, 62 i.v.; 135, 120 i.p. (Lisciani).

THERAP CAT: Antidepressant.

3886. Etoposide. [33419-42-0] 9-[(4,6-O-Ethylidene- β -D-glucopyranosyl)oxy]-5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5*aff*)-one; 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-[(4,6-O-ethylidene- β -D-glucopyranoside)]; EPEG; NSC-141540; VP-16-213; Lastet; Vepeid. $C_{29}H_{32}O_{13}$; mol wt 588.56. C 59.18%, H 5.48%, O 35.34%. DNA topoisomerase II inhibitor. Semi-synthetic deriv of podophyllotoxin, related structurally to teniposide, *q.v.* Prepn: C. Keller-Juslén *et al.*, US 3524844 (1970 to Sandoz); *idem et al.*, *J. Med. Chem.* 14, 936 (1971). Teratogenicity and cytogenicity study: S. M. Sieber *et al.*, *Teratology* 18, 31 (1978). Review of pharmacokinetics and assay methods: P. I. Clark, M. L. Slevin, *Clin. Pharmacokinet.* 12, 223-252 (1987). Comprehensive description: J. J. M. Holthuis *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* 18, 121-151 (1989). Review of pharmacology and clinical experience: J. D. Hainsworth, F. A. Greco, *Ann. Oncol.* 6, 325-341 (1995); S. Joel, *Cancer Treat. Rev.* 22, 179-221 (1996).



Crystals from methanol, mp 236-251°. [α]_D²⁰ -110.5° (c = 0.6 in chloroform). uv max (abs methanol): 283 nm (ϵ 4245). pKa 9.8. Very sol in methanol, chloroform; slightly sol in ethanol; sparingly sol in water.

Phosphate. [117091-64-2] BMJ-40481; Etopophos. $C_{29}H_{33}O_{16}P$; mol wt 668.54. Review: A. H. I. Witterland *et al.*, *Pharm. World Sci.* 18, 163-170 (1996). Sol in water. Practically insol in organic solvents.

THERAP CAT: Antineoplastic.

3887. Etoricoxib. [202409-33-4] 5-Chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine; 5-chloro-3-(4-methylsulfonyl)phenyl-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; MK-663; MK-0663; Arcoxia. $C_{18}H_{15}ClN_2O_2S$; mol wt 358.84. C 60.25%, H 4.21%, Cl 9.88%, N 7.81%, O 8.92%, S 8.94%. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. Prepn: D. Dube *et al.*, WO

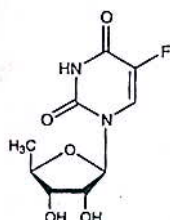
9803484; R. W. Fr Practical (2000). *J. Chrom. al., J. Ph. Clin. Phc methacin Med. J.* 3 K. Matsutis: S. P. ankylosis 52, 1205 bowel di: 311 (2000) Patrignan

White: phate buf THERA

3888. hydroxy-phinan-7-endo-ethyl-yl)-O⁶-n methylbi orvinol; pavine. 3.40%, C W. Benth structure: 1963, 221 U.S. Am matogr. 3 Pharmac (1964). 1 87, 498 (large anii (1966); B

White: isomer, r Hydro 266-267°. Hydro lon. 3-Acet droxy-1-r acetyl-7a drooripav from met 3-Acet 490.03. r

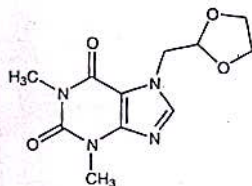
3437. Doxifluridine. [3094-09-5] 5'-Deoxy-5-fluorouridine; 1-(β -D-5'-deoxyribofuranosyl)-5-fluorouracil; 5'-DFUR; 5'-dFUR; Ro-21-9738; Fluturon. $C_9H_{11}FN_2O_5$; mol wt 246.19. C 43.91%, H 4.50%, F 7.72%, N 11.38%, O 32.49%. Fluorinated pyrimidine nucleoside with cytostatic activity. Prepn: A. F. Cook, US 4071680 (1978 to Hoffmann-La Roche); H. Hrebabecky, J. Beranek, *Nucleic Acids Res.* 5, 1029 (1978); A. F. Cook *et al.*, *J. Med. Chem.* 22, 1330 (1979). Stereospecific synthesis: J. Kiss *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 65, 1522 (1982). Mechanism of action studies: H.-R. Hartmann, A. Matter, *Cancer Res.* 42, 2412 (1982); R. D. Armstrong *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 11, 102 (1983). Kinetics and metabolism in humans: J.-P. Sommadossi *et al.*, *Cancer Res.* 43, 930 (1983). Clinical trials in colorectal carcinoma: R. Abele *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 1, 750 (1983); S. D. Fossa *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 15, 161 (1985). Series of articles on animal toxicology: *Yakuri to Chiryō* 13, Suppl. 2, 221-430 (1985); acute toxicity: M. Shimizu *et al.*, *ibid.* 209, C.A. 104, 14673z-14678c (1986). Evaluation of neurotoxicity in humans: M. S. Heier, S. D. Fossa, *Acta Neurol. Scand.* 73, 449 (1986).



Crystals from ethyl acetate, mp 189-190° (Cook). Also reported as crystals from 2-propanol, mp 186-188° (Hrebabecky, Beranek); needles from methanol + ethyl acetate, mp 192-193° (Kiss). pK_a 7.4. $[\alpha]_D^{25} +18.4^\circ$ ($c = 0.419$ in water). uv max (in methanol): 268-269 nm (ϵ 8550). LD_{50} (14 day) in mice or rats (mg/kg): >1000 i.v.; >2000 s.c.; in male, female mice, male, female rats (mg/kg): >5000, >5000, 3471, 3390 orally (Shimizu).

THERAP CAT: Antineoplastic.

3438. Doxofylline. [69975-86-6] 7-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1*H*-purine-2,6-dione; 7-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)theophylline; 2-(7'-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane; doxophylline; dioxofylline; ABC-12/3; Ansimar; Maxivent; Ventax. $C_{11}H_{14}N_4O_4$; mol wt 266.25. C 49.62%, H 5.30%, N 21.04%, O 24.04%. Prepn: U. Avico *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* 17, 73 (1962). Use as bronchodilator: BE 868556; J. S. Franzone, T. Tamietto, US 4187308 (1978, 1980 to Istituto Biologico Chemioterapico ABC). Pharmacology: J. S. Franzone *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* 36, 201 (1981). Pharmacodynamics and toxicity in rats: J. S. Franzone *et al.*, *ibid.* 220. HPLC determ in pharmaceutical compositions: C. Badini *et al.*, *Farmaco Ed. Prat.* 37, 320 (1982). Clinical trial in obstructive pneumopathy: C. Bucca *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 11, Suppl 1, 101 (1982).

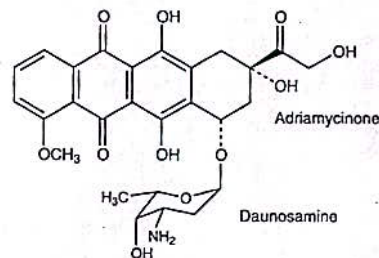


Crystals, mp 144-145.5°. Sol in water, acetone, ethyl acetate, benzene, chloroform, dioxane, hot methanol or hot ethanol. Practically insol in ethyl ether or petr ether. LD_{50} in mice (mg/kg): 841 orally; 215.6 i.v.; in rats: 1022.4 orally, 445 i.p. (Franzone).

THERAP CAT: Bronchodilator.

3439. Doxorubicin. [23214-92-8] (8*S*,10*S*)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-xylo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-naphthacenedione; 14-hydroxydaunomycin; NSC-123127; FI-106. $C_{27}H_{29}NO_{11}$; mol wt 543.52. C 59.66%, H 5.38%, N 2.58%, O 32.38%.

Anthracycline antibiotic; interferes with topoisomerase II function. Isola from *Streptomyces peucetius* var *caesius*: F. Arcamone *et al.*, *ZA* 6802378; *idem*, US 3590028 (1968, 1971 both to Farmitalia); *idem*, *Biotechnol. Bioeng.* 11, 1101 (1969). Structural studies: F. Arcamone *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 10, 1007 (1969). Synthesis from daunomycin, *q.v.*: *idem*, *Chim. Ind. (Milan)* 51, 834 (1969). Biochemical comparison with daunomycin: Wang *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 12, No. 62, 77 (1971). In acid environment doxorubicin breaks up into adriamycinone and daunosamine: A. Di Marco *et al.*, *Cancer Chemother. Rep. Part I* 53, 33 (1969). Pharmacokinetic and chemotherapeutic studies: E. Arena *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 21, 1258 (1971). LC/MS/MS determ of doxorubicin and metabolites: R. D. Arnold *et al.*, *J. Chromatogr. B* 808, 141 (2004). Toxicity study: C. Bertazzoli *et al.*, *Experientia* 26, 389 (1970). Comprehensive description: A. Vigevani, M. J. Williamson, *Anal. Profiles Drug Subs.* 9, 245-274 (1980). Book: *Doxorubicin*, F. Arcamone, Ed. (Academic Press, New York, 1981) 369 pp. Review of clinical development: R. H. Blum, S. K. Carter, *Ann. Intern. Med.* 80, 249-259 (1974); of efficacy in cancer therapy: H. L. Davis, T. E. Davis, *Cancer Treat. Rep.* 63, 809-815 (1979); of clinical pharmacokinetics: P. A. J. Speth *et al.*, *Clin. Pharmacokinet.* 15, 15-31 (1988); of mechanism of cardiotoxicity: R. D. Olson, P. S. Mushlin, *FASEB J.* 4, 3076-3086 (1990); of mechanism of action: G. Aubel-Sadron, D. Lodos-Gagliardi, *Biochimie* 66, 333-352 (1984); D. A. Gewirtz, *Biochem. Pharmacol.* 57, 727-741 (1999); of liposomal formulations: D. N. Waterhouse *et al.*, *Drug Saf.* 24, 903-920 (2001).



Hydrochloride. [25316-40-9] Adriacin; Adriblastina; Adriamycin. $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$; mol wt 579.98. Red crystalline solid, mp 205° (dec). $[\alpha]_D^{20} +248 \pm 2^\circ$ ($c = 0.1$ in methanol). Absorption max (methanol): 233, 253, 290, 477, 495, 530 nm (ϵ 38150, 25500, 8400, 13050, 13000, 7200). Apparent partition coefficient (1-octanol/Tris buffer pH 7.0): 0.52. Readily sol in water, normal saline, methanol, acetonitrile, THF. Practically insol in acetone, benzene, chloroform, ethyl ether and petr ether. Aq solns are yellow-orange at acid pHs, orange-red at neutral pHs and violet-blue at pH >9. LD_{50} i.v. in mice: 21.1 mg/kg (Bertazzoli, 1970).

Liposomal complex of the citrate. [11266-55-8] (doxorubicin citrate). Myocet. Doxorubicin citrate encapsulated in liposome carriers composed of egg phosphatidylcholine and cholesterol. Review of development and clinical efficacy in breast cancer: G. Batist *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.* 3, 1739-1751 (2002).

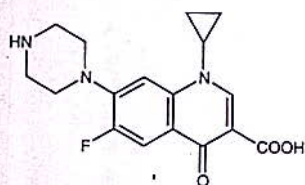
Liposomal complex of the hydrochloride. Caelyx; Doxil. Doxorubicin HCl encapsulated in liposome carriers composed of *N*-(carboxyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt, fully hydrogenated soy phosphatidylcholine, and cholesterol. Review of pharmacology and toxicology: P. K. Working, A. D. Dayan, *Hum. Exp. Toxicol.* 15, 752-785 (1996); of clinical experience in solid and hematological malignancies and AIDS-related Kaposi's sarcoma: M. Sharpe *et al.*, *Drugs* 62, 2089-2126 (2002); of pharmacokinetics: A. Gabizon *et al.*, *Clin. Pharmacokinet.* 42, 419-436 (2003). LD_{50} in mice: 38.3 ± 7.2 mg/kg (Working, Dayan).

Caution: Doxorubicin hydrochloride is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-8.

THERAP CAT: Antineoplastic.

3440. Doxycycline. [17086-28-1] (monohydrate); [564-25-0] (anhydrous). [4*S*-(4*α*,4*α*,5*α*,5*α*,6*α*,12*α*)]-4-(Dimethylamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,5,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide monohydrate; α -6-

819 (1986). Symposia on antibacterial spectrum and clinical use: *Am. J. Med.* 82, Suppl. 4A, 1-404 (1987); *J. Antimicrob. Chemother.* 26, Suppl. F, 3-193 (1990). Review of clinical safety and efficacy in children: R. Kubin, *Infection* 21, 413-421 (1993).

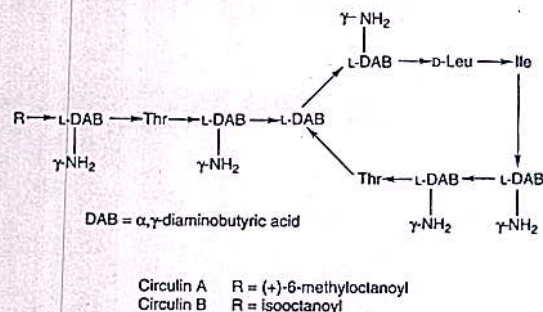


Dec 255-257°.

Monohydrochloride monohydrate. [86393-32-0] Bay o 9867; Baycip; Ciflox; Ciloxan; Cipro; Ciprobay; Ciproxan; Ciproxin; Flo-ciprin; Septicide; Uniflox; Velmonit. $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$; mol wt 385.82. Light yellow crystalline powder. mp 318-320°.

THERAP CAT: Antibacterial.

2315. Circulins. Polypeptide antibiotics related to polymyxins. Produced by *Bacillus circulans*, a microorganism found in soil and dust: Murray, Tetrault, *Proc. Soc. Am. Bact.* 1, 20 (1948); McLeod, *J. Bacteriol.* 56, 749 (1948); Murray *et al.*, *ibid.* 57, 305 (1949). Isolation yields circulins A and B, circulin A being the major component: Tetrault, US 2676133 (1954 to Purdue Res. Found.). Review: Vogner, Studer, *Experientia* 22, 345 (1966).

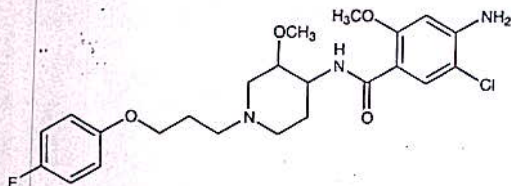


Circulin A. $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$; mol wt 1169.46. Structure: Fujikawa *et al.*, *Experientia* 21, 307 (1965). Synthesis: Studer *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 49, 974 (1966).

Sulfate. $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13} \cdot 2\frac{1}{2}H_2SO_4$. Crystals or amorphous solid, dec 226-228°. $[\alpha]_D^{25} -61.6^\circ$ (c = 1.25). Sol in water; less sol in the lower alcs. Practically insol in acetone and water-immiscible solvents.

Circulin B. $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$; mol wt 1155.43. Structure: Hayashi *et al.*, *Experientia* 24, 656 (1968).

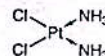
2316. -Cisapride. [81098-60-4] *cis*-4-Amino-5-chloro-N-[1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide; *cis*-4-amino-5-chloro-N-[1-[3-(*p*-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-*o*-anisamide. $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$; mol wt 465.95. C 59.29%, H 6.27%, Cl 7.61%, F 4.08%, N 9.02%, O 13.73%. Serotonin 5-HT₄ receptor agonist. Prepn: G. Van Daele, EP 76530; *idem*, US 4962115 (1983, 1990 both to Janssen); and pharmacology: *idem et al.*, *Drug Dev. Res.* 8, 225 (1986). Pharmacokinetics: J. A. Barone *et al.*, *Clin. Pharm.* 6, 640 (1987). Review of pharmacology and therapeutic efficacy: L. R. Wiseman, D. Faulds, *Drugs* 47, 116-152 (1994).



Monohydrate. R-51619; Acenalin; Alimix; Cipril; Prepulsid; Propulsid; Risamol. $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4 \cdot H_2O$; mol wt 483.96. Crystals from 2-propanol, mp 109.8°. Sol in acetone. Sparingly sol in methanol. Practically insol in water.

THERAP CAT: Gastroprokinetic.

2317. Cisplatin. [15663-27-1] (SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum; *cis*-diamminedichloroplatinum; *cis*-platinum II; *cis*-DDP; CACP; CPDC; DDP; NSC-119875; Briplatin; Cismaplat; Cisplatyl; Citoplatino; Lederplatin; Neoplatin; Platamine; Platinex; Platiblastin; Platinol; Platinoxan; Platistin; Platosin; Randa. $Cl_2 \cdot H_2N_2Pt$; mol wt 300.05. Cl 23.63%, H 2.02%, N 9.34%, Pt 65.02%. Prepn: M. Peyrone, *Ann.* 51, 1 (1845); G. B. Kauffman, D. O. Cowan, *Inorg. Synth.* 7, 239 (1963); S. C. Dhara, *Indian J. Chem.* 8, 193 (1970). Originally known as *Peyrone's salt* or *Peyrone's chloride*, it was primarily of interest in the development of coordination theory. Early structural studies: R. Werner, *Z. Anorg. Chem.* 3, 267 (1893); H. D. K. Drew *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1932, 988. Discovery of anti-tumor activity: B. Rosenberg *et al.*, *Nature* 205, 698 (1965); 222, 385 (1972). Use as neoplasm inhibitor: M. L. Tobe *et al.*, DE 2318020 (1972 to Rustenburg Platinum Ltd.), CA 80, 55897e (1974); M. J. Cleare *et al.*, DE 2329485 (1972 to Research Corp.), CA 81, 21172v (1974). Mechanism of action: J. J. Roberts, J. M. Pascoe, *Nature* 235, 282 (1972); A. Khan, J. M. Hill, *Transplant* 13, 55 (1972); G. L. Cohen *et al.*, *Science* 203, 1014 (1979). X-ray structure of cisplatin-DNA adduct: S. E. Sherman *et al.*, *Science* 230, 412 (1985). Inhibition of *in vitro* DNA synthesis: A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 4616 (1985). Pharmacology: A. Sirica *et al.*, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 12, 4 (1971); C. L. Litterst *et al.*, *Cancer Res.* 36, 2340 (1976); N. P. Johnson *et al.*, *Chem. Biol. Interact.* 23, 267 (1978). Metabolism: R. C. Lange *et al.*, *J. Nucl. Med.* 14, 191 (1973). Clinical studies: J. J. Ochs *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* 62, 239 (1978); H. M. Pinedo *et al.*, *Eur. J. Cancer* 14, 1149 (1978). Cisplatin has been shown to have trypanocidal effects: M. S. Wyss *et al.*, *Science* 217, 454 (1982). Toxicology: R. L. Dixon, *Proc. 7th Int. Congr. Chemother.* Vol. 2 (University Park Press, Baltimore, 1972) pp 241-243; R. W. Fleishman *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 320 (1975). Reviews: D. D. Von Hoff, M. Rozencweig in *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* vol. 16, S. Garattini *et al.*, Eds. (Academic Press, New York, 1979) pp 273-294; S. J. Lippard, *Science* 218, 1075-1082 (1982). Review of carcinogenicity studies: IARC Monographs 26, 154-161 (1981); of neurotoxicity: R. J. Cersosimo, *Cancer Treat. Rev.* 16, 195-211 (1989). Comprehensive description: C. M. Riley, L. M. Sternson, *Anal. Profiles Drug Subs.* 14, 77-105 (1985). Book: *Cisplatin, Current Status and New Developments*, A. W. Prestayko *et al.*, Eds. (Academic Press, New York, 1980) 527 pp.



Deep yellow solid, dec 270°. Soly in water 0.253 g/100 g at 25°; slowly changes to *trans*-form in aq soln. Insol in most common solvents. Sol in DMF. LD₅₀ in guinea pigs: 9.7 mg/kg i.p. (Fleishman).

Caution: This substance is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-67.

THERAP CAT: Antineoplastic.

2318. Citalopram. [59729-33-8] 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuran-2-carbonitrile; 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-5-phthalan-carbonitrile; nitalapram; Lu-10-171. $C_{20}H_{21}FN_3O$; mol wt 324.39. C 74.05%, H 6.53%, F 5.86%, N 8.64%, O 4.93%. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Prepn: K. P. Boegesoc, A. S. Toft, DE 2657013; *idem*, US 4136193 (1977, 1979 both to Kefalas); A. J. Bigler *et al.*, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* 12, 289 (1977). Prepn of enantiomers: K. P. Boegesoc, J. Perregaard, EP 347066; *idem*, US 4943590, reissued as US RE 34712 (1989, 1990, 1994 all to Lundbeck). Pharmacology: A. V. Christensen *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 41, 153 (1977). HPLC determ in plasma and urine: E. Oyehaug *et al.*, *J. Chromatogr.* 308, 199 (1984). Comparative biotransformation of enantiomers: L. L. Von Moltke *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* 29, 1102 (2001). Review of clinical

Consult the Name Index before using this section.

Page 387

to); also re-
2-53° (Oka-
r.

180.16. C
eduction of
om D-galac-
5); from tri-
662. Prepn
.loc.cit.; by
eyer, Reich-
er. 87, 1351
efaye, Syn-
drates (In-
eves, J. Am.
M. L. Wolf-
Press, New

om alc, mp

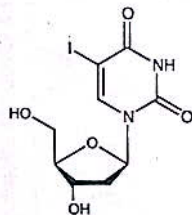
ethyl ace-

-1-(4-Iodo-
ne; 1-[2-(p-
pyrrolidine;
H 5.78%, I
antagonist;
McCague,
Nat. Res.
al., J. Med.
Junn, E. J.
ting effects
macol. 48,
4). Clinical
er Res. 55,

9° (McCa-
from meth-

uridine; 1-
oxyuridine;
il; Herplex;
ine; Stoxil;
H 3.13%, I
th antiviral
i. Biophys.
235, 1441

(1960); Chang, Welch, *J. Med. Chem.* 6, 428 (1963); Amiard, Tor-
elli, FR 1336866 (1963 to Roussel-UCLAF), C.A. 60, 3082g (1964);
GB 1024156; Prystas, Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 29,
121 (1964). Crystal and molecular structure: Camerman, Trotter,
Acta Crystallogr. 18, 203 (1965). Review: W. H. Prusoff *et al.* in
Antibiotics vol. 5 (pt. 2), F. E. Hahn, Ed. (Springer-Verlag, New
York, 1979) pp 236-261.

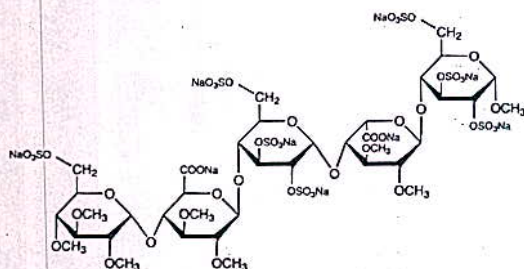


Crystals from water, triclinic, dec 160° (Prusoff; Chang, Welch),
190-195° (Cheong *et al.*), 240° (Amiard, Torelli), over 175° (Prys-
tas, Sorm). uv max (water): 288 nm (log ϵ 3.87). $[\alpha]_D^{25} +7.4^\circ$ (c =
0.108 in water); $[\alpha]_D^{25} +29^\circ$ (N soda). Physical properties: Ravin,
Gulesich, *J. Am. Pharm. Assoc. [NS]* 4, 122 (1964). pKa 8.25. pH
of 0.1% aq soln, about 6. Soly at 25° in mg/ml: 2.0 in water; 2.0 in
0.2N HCl; 74.0 in 0.2N NaOH; 4.4 in methanol; 2.6 in alc; 0.014 in
ether; 0.003 in chloroform; 1.6 in acetone; 1.8 in ethyl acetate; 5.7 in
dioxane. LD₅₀ i.p. in mice: 2.5 g/kg (Prusoff, 1979).

α -Anomer. 1-(2-Deoxy- α -D-erythro-pentofuranosyl)-5-iodo-
uracil; 1-(2-deoxy- α -D-ribofuranosyl)-5-iodouracil; α -2'-deoxy-5-
iodouridine. Crystals from water, dec 170°. $[\alpha]_D^{25} +21.8^\circ$ (c =
0.170). uv max (water): 288 nm (log ϵ 3.88).

THERAP CAT: Antiviral.

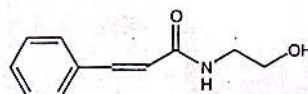
4892. Idraparinux Sodium. [149920-56-9]; [162610-17-5]
(Idraparinux). Methyl *O*-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-sulfo- α -D-glucopy-
ranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,3-di-*O*-methyl- β -D-glucopyranuronosyl-
(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,3,6-tri-*O*-sulfo- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,3-di-*O*-
methyl- α -L-idopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -D-glucopyranoside 2,3,6-
tris(hydrogen sulfate) nonasodium salt; Org-34006; SANORG-
34006; SR-34006. C₃₈H₅₅Na₉O₄₉S₇; mol wt 1727.18. C
26.42%, H 3.21%, Na 11.98%, O 45.39%, S 13.00%. Synthetic
pentasaccharide that inhibits factor Xa; analog of fondaparinux
sodium, *q.v.* Prepn: M. Petitou, C. A. van Boeckel, EP
0529715; *idem*, US 5378829 (1993, 1995 both to Akzo; Sanofi);
P. Westerduin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 2, 1267 (1994). Biochemi-
cal and pharmacological properties: J. M. Herbert *et al.*, *Blood* 91,
4197 (1998). Comparative pharmacokinetics in rats: J. P. Héroult
et al., *Thromb. Haemostasis* 87, 985 (2002). Clinical pharmacology
and reversal by factor VIIa: N. R. Bijsterveld *et al.*, *Br. J. Haema-
tol.* 124, 653 (2004). Review of clinical development: Q. Ma, J.
Fareed, *IDrugs* 7, 1028-1034 (2004).



$[\alpha]_D^{20} +55^\circ$ (c = 1 in water).

THERAP CAT: Antithrombotic.

4893. Idroclamide. [6961-46-2] *N*-(2-Hydroxyethyl)-3-
phenyl-2-propenamide; *N*-(2-hydroxyethyl)cinnamamide; LCB-29;
Brolitène; Srilane. C₁₁H₁₃NO₂; mol wt 191.23. C 69.09%, H
6.85%, N 7.32%, O 16.73%. Prepn: M. Bayssat *et al.*, DE
2015447; *idem*, US 3659014 (1970, 1972 to LIPHA); *Chim.*
Ther. 8, 202 (1973). Pharmacology: Grand *et al.*, *Eur. J. Med.*
Chem. 9, 205 (1974). Metabolism: Belleville *et al.*, *Thérapie* 29,
829 (1974).



White crystals from ethyl acetate or acetone, mp 100-102°.
Soluble in alcohol; slightly sol in water. LD₅₀ orally in mice,
rats: >2950, >3000 mg/kg (Grand).

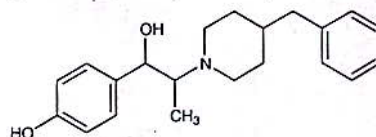
THERAP CAT: Muscle relaxant (skeletal).

4894. α -L-Iduronidase. [9073-56-7] α -L-Iduronide idu-
ronohydrolase; IDUA; Hurler corrective factor. Lysosomal enzyme
that hydrolyzes nonreducing terminal α -L-iduronide glycosidic
bonds in heparan sulfate and dermatan sulfate. Genetic deficiency
of the enzyme results in the lysosomal storage disorder mucopoly-
saccharidosis-I (MPS-I) also known as Hurler and Scheie syn-
dromes. Identification in human fibroblasts and liver: R. Matalon
et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 42, 340 (1971); in human
urine: R. W. Barton, E. F. Neufeld, *J. Biol. Chem.* 246, 7773 (1971).
Localization in lysosomes: B. Weissmann, R. Santiago, *Biochem.*
Biophys. Res. Commun. 46, 1430 (1972). Identification as enzy-
matic defect in Hurler's syndrome: R. Matalon, A. Dorfman, *ibid.*
47, 959 (1972); G. Bach *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 2048
(1972). Purification and characterization of multiple forms: P. R.
Clements *et al.*, *Biochem. J.* 259, 199 (1989). Cloning and expres-
sion in Chinese hamster ovary cells: H. S. Scott *et al.*, *Proc. Natl.*
Acad. Sci. USA 88, 9695 (1991).

Laronidase. [250378-38-2] Aluronidase; Aldurazyme. Human
 α -L-iduronidase produced by recombinant DNA technology in Chi-
nese hamster ovary cells. Prepn and pharmacology: E. D. Kakkis
et al., *Protein Expression Purif.* 5, 225 (1994). See also: E. D.
Kakkis, B. Tanamachi, WO 9958691 (1999 to Harbor-UCLA).
Clinical evaluation in MPS-I: *idem et al.*, *N. Engl. J. Med.* 344,
182 (2001).

THERAP CAT: Enzyme replacement therapy in mucopolysacchar-
idosis-I.

4895. Ifenprodil. [23210-56-2] α -(4-Hydroxyphenyl)- β -
methyl-4-(phenylmethyl)-1-piperidineethanol; 4-benzyl- α -(*p*-hy-
droxyphenyl)- β -methyl-1-piperidineethanol; 2-(4-benzylpiperi-
dino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol; 1-methyl-2-hydroxy-2-(4-
hydroxyphenyl)ethyl-1-(4-benzylpiperidine); RC-61-91. C₂₁H₂₇-
NO₂; mol wt 325.44. C 77.50%, H 8.36%, N 4.30%, O 9.83%.
Prepn and pharmacology: M. Carron *et al.*, FR M5733; US
3509164 (1968, 1970 to Robert et Carrière); C. Carron *et al.*,
Arzneim.-Forsch. 21, 1992 (1971).



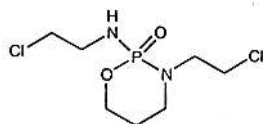
mp 114°.

Neutral tartrate. Cerocal; Dilvax; Vadilex. (C₂₁H₂₇NO₂)₂·
C₄H₆O₆; mol wt 800.98. Crystals from methanol, mp 178-180°.
Sol in alc, water. Very slightly sol in acetone, chloroform. Practi-
cally insol in ether. LD₅₀ in male Swiss mice (mg/kg): 17 i.v.; 120
i.p.; 275 orally (Carron, 1970).

THERAP CAT: Vasodilator (cerebral and peripheral).

4896. Ifosfamide. [3778-73-2] *N*,3-Bis(2-chloroethyl)-
tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide; 3-(2-chlo-
roethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphos-
phorin-2-oxide; iphosphamid(e); isoendoxan; isophosphamide; A-
4942; Asta Z-4942; MJF-9325; NSC-109724; Z-4942; Holoxan;
Ifex; Ifomide; Mitoxana. C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P; mol wt 261.09. C
32.20%, H 5.79%, Cl 27.16%, N 10.73%, O 12.26%, P 11.86%.
Cytostatic agent, related structurally to cyclophosphamide, *q.v.*
Prepn: FR 1530962 (1968 to Asta), C.A. 71, 49998m (1969); H.
Arnold *et al.*, US 3732340 (1973 to Asta). Chemical properties: H.
Arnold, *Proc. 5th Int. Congr. Chemother. Vienna* (Verhandlungen,
Vienna, 1967) 2, pp 751-754. Pharmacology: N. Brock, *ibid.* pp
155-161. Molecular structure and conformation: H. A. Brassfield
et al., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4143 (1975). Mass spectrometry: M.

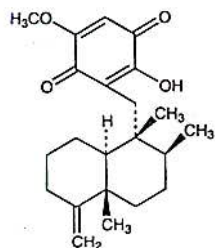
Przybylski et al., *Biomed. Mass Spectrom.* 4, 209 (1977). Mechanism of action: S. Tomita et al., *Chemotherapy (Tokyo)* 25, 3014 (1977). Metabolism: A. Takamizawa et al., *Chem. Pharm. Bull.* 25, 2900 (1977); *idem*, *J. Med. Chem.* 17, 1237 (1974). Toxicity studies: R. Marcy et al., *IRCS Med. Sci. Libr. Compend.* 5, 427, 478 (1977). Mutagenicity studies: D. Wald, *J. Mutat. Res.* 56, 319 (1978); G. R. Mohn, J. Ellenberger, *ibid.* 32, 331 (1976). Clinical studies: P. J. Creaven et al., *Cancer Treat. Rep.* 60, 445, 451 (1976); J. Schnitker et al., *Arzneim.-Forsch.* 26, 1793 (1976). Symposium on clinical efficacy and comparison with cyclophosphamide: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 18, Suppl. 2, S1-S58 (1986). Reviews of pharmacology, toxic effects and clinical activity: M. Zalupski, L. H. Baker, *J. Natl. Cancer Inst.* 80, 556-566 (1988); S. E. Schoenike, W. J. Dana, *Clin. Pharm.* 9, 179-191 (1990).



Crystals from anhyd ether, mp 39-41°. LD₅₀ in rats (mg/kg): 160 i.p. (Arnold, 1973); also reported as 150 i.p. (Brock).
THERAP CAT: Antineoplastic.

4897. *Ignatia*. Ignatius bean; St. Ignatius' bean. Dried, ripe seed of *Strychnos ignatii* Berg., *Loganiaceae*. *Habit.* Philippine Islands, naturalized in Vietnam, Cambodia. *Constit.* 2-3% strychnine, about 1% brucine, igasuric acid, loganin.
THERAP CAT: Bitter tonic.

4898. *Ilimaquinone*. [71678-03-0] 3-[[[(1R,2S,4aS,8aS)-Decahydro-1,2,4a-trimethyl-5-methylene-1-naphthalenyl]methyl]-2-hydroxy-5-methoxy-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione; IQ. C₂₂H₃₀O₄; mol wt 358.47. C 73.71%, H 8.44%, O 17.85%. Sesquiterpene quinone isolated from the marine sponge, *Hippiospongia metachromia*; naturally occurring as (-)-form. Inhibits cellular secretions by selective breakdown of the Golgi apparatus. Isolation and structure determined: R. T. Luijbrand et al., *Tetrahedron* 35, 609 (1979). Revised stereochemistry: R. J. Capon, J. K. MacLeod, *J. Org. Chem.* 52, 5059 (1987). Total stereosynthesis: S. D. Bruner et al., *ibid.* 60, 1114 (1995); increased yield: S. Poigny et al., *ibid.* 63, 5890 (1998). Photoaffinity study on cellular targets: H. S. Radeke, M. N. L. Snapper, *Bioorg. Med. Chem.* 6, 1227 (1998). Mechanism of action studies: P. A. Takizawa et al., *Cell* 73, 1079 (1993); H. S. Radeke et al., *Chem. Biol.* 6, 639 (1999). Use as inhibitor of protein secretion: P. A. Feldman et al., *J. Membr. Biol.* 155, 275 (1997).

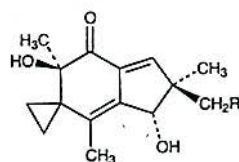


Orange needles from hexane, mp 113-114°. [α]_D²³ -23.2° (c = 1.12 in CHCl₃).

USE: Biological probe for intracellular communications and vesicle-mediated transport.

4899. *Illudins*. Anti-tumor antibiotic substances produced by the poisonous basidiomycetes *Clitocybe illudens* (now called *Omphalotus illudens*): Anchel et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 36, 300 (1950); 38, 927 (1952); and *Lampteromyces japonicus*: Nakanishi et al., *Nature* 197, 292 (1963); Endo et al., *Chem. Commun.* 1970, 309. Structure: McMorris, Anchel, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1594 (1965); Matsumoto et al., *Tetrahedron* 21, 2671 (1965); Tada et al., *Chem. Pharm. Bull.* 12, 853 (1964). Stereochemistry: Nakanishi et al., *ibid.* 856; *Tetrahedron* 21, 1231 (1965); Matsumoto et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 37, 1716 (1964). Abs config of illudin S: Harada, Nakanishi, *Chem. Commun.* 1970, 310. Total synthesis

of illudin M: Matsumoto et al., *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3280 (1968); *Tetrahedron Lett.* 1970, 1171; of illudin S: *idem*, *ibid.* 1971, 2049. *In vitro* antitumor activity in human cancer cells: M. J. Kelnner et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 82, 1562 (1990).



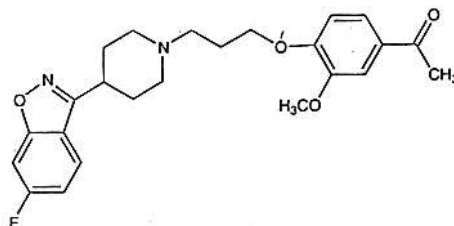
Illudin M R = H
Illudin S R = OH

Illudin M. [1146-04-9] (3'S-trans)-2',3'-Dihydro-3,6-dihydroxy-2',2',4',6'-tetramethylspiro[cyclopropane-1,5'-(5H)]inden-7'(6'H)-one. C₁₅H₂₀O₃; mol wt 248.32. Rods, mp 120-122.5° (Matsumoto); from ethanol-water, mp 128-130° (McMorris). uv max (ethanol): 228, 318 nm (ϵ 13900, 3600).

Monoacetate. C₁₇H₂₂O₄. mp 75-76° from petr ether.
Illudin S. [1149-99-1] [2'S-(2',3',6',6')-2',3'-Dihydro-3',6'-dihydroxy-2'-(hydroxymethyl)-2',4',6'-trimethylspiro[cyclopropane-1,5'-(5H)]inden-7'(6'H)-one; lampterol; lunamycin (obsolete). C₁₅H₂₀O₄; mol wt 264.32. Needles from acetone, mp 124-126°. uv max (ethanol): 233, 319 nm (ϵ 13200, 3600). Sol in polar organic solvents.

Diacetate. C₁₉H₂₄O₅. Crystals from petr ether, mp 99-100°. uv max (ethanol): 227, 313 nm (ϵ 12900, 3400).

4900. *Iloperidone*. [133454-47-4] 1-[4-[3-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxyphenyl]-ethanone; HP-873; ILO-522; Zomaril. C₂₄H₂₇FN₂O₄; mol wt 426.48. C 67.59%, H 6.38%, F 4.45%, N 6.57%, O 15.01%. Combined dopamine (D₂) and serotonin (5HT₂) receptor antagonist. Prepn: J. T. Strupczewski et al., EP 402644; *idem*, US 5364866 (1990, 1994 both to Hoechst-Roussel); *idem*, *J. Med. Chem.* 38, 1119 (1995). Pharmacology: M. R. Szwczak et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274, 1404 (1995). Clinical pharmacokinetics: S. M. Sainati et al., *J. Clin. Pharmacol.* 35, 713 (1995). HPLC determined in plasma: A. E. Mutlib, J. T. Strupczewski, *J. Chromatogr. B* 669, 237 (1995). Receptor binding study: S. Kong-samut et al., *Eur. J. Pharmacol.* 317, 417 (1996). Review of pharmacology and therapeutic potential in schizophrenia: J. M. K. Hesselink, *Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs* 2, 71-78 (2000); K. K. Jain, *Expert Opin. Invest. Drugs* 9, 2935-2943 (2000).



Crystals from ethanol, mp 118-120°.

THERAP CAT: Antipsychotic.

4901. *Iloprost*. [78919-13-8] 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenylidene]pentanoic acid; 5-(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hydroxy-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]bicyclo[3.3.0]octan-3-ylidenepentanoic acid; (E)-(3aS,4R,5R,6aS)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]- Δ^2 (1H),6-pentalenevaleric acid; ciloprost; ZK-36374. C₂₂H₃₂O₄; mol wt 360.49. C 73.30%, H 8.95%, O 17.75%. Prostacyclin analog; 1:1 mixture of 16 α - and 16 β -methyl diastereomers. Prepn: W. Skuballa et al., DE 2845770; *idem*, US 4692464 (1980, 1987 both to Schering AG); W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 11, 299 (1983). Antithrombotic and cardiovascular pharmacology: K. Schrör et al., *Arch. Pharmacol.* 316, 252 (1981).

**NOTARÍA 75 - BOGOTÁ D. C.****REPUBLICA DE COLOMBIA****ESCRITURA: 1.243**
MIL DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES**Fecha: JULIO - 09 - 2012****ACTO: PODER GENERAL****DE:** LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S SIGLA:
LAFRANCOL S.A.S., Nit. 890.301.463-8.*Representante legal: Esther Isabel Ventura de Rendón, c.c. 38.979.831 de Cali.***A FAVOR DE:** Tito Noe Parra Murillo, cc. 79.579.680 de Bogotá**VIGENCIA: TÉRMINO INDEFINIDO.**

En Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los nueve (09) días del mes de julio de dos mil doce (2012), ante mí, **RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ, NOTARIO SETENTA Y CINCO (75) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,** se otorgó escritura en los siguientes términos:

OTORGANTES COMPARECIENTE CON MINUTA ESCRITA:

Compareció: **ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDÓN**, mujer, colombiana, mayor de edad, domiciliada y residente en esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía 38.979.831 de Cali, y manifestó:

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal en nombre y representación de Lafrancol S.A.S, sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali (valle) constituida mediante escritura pública número mil cuatrocientos treinta y cuatro (1434) de la Notaría Cuarta (4ª) de Cali del veintinueve (29) de septiembre de mil novecientos cincuenta y ocho (1958), reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali.

SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público instrumento concede PODER

COPIAS
Julio 16
COPIAS 1/2
15

GENERAL, amplio y suficiente a TITO NOE PARRA MURILLO, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.579.680 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la T.P. 71.168 del C.S.J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección en la Diagonal 108 número 51-45 de la misma ciudad, como su representante con poder general amplio y suficiente, para obtener la protección de los derechos de propiedad industrial, protección a la competencia y asuntos jurisdiccionales en materia de competencia desleal y protección al consumidor de LAFRANCOL S.A.S, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a) En cuanto a marcas, lemas, enseñas comerciales, depósito de nombres comerciales, diseños industriales y modelos de utilidad, patentes de invención y derechos de autor para que solicite su registro o depósito, lleve los procesos respectivos hasta su culminación, haga solicitudes, solicite traspasos, cesiones, modificaciones o correcciones, solicite prórrogas, preste caución, solicite renovaciones, inscriba afectaciones, acuerdo comercialización y licencias de uso, desista de solicitudes, presente derechos de petición, responda cualquier requerimiento o auto, presente recursos, presente demandas, intervenga en procesos administrativos y jurisdiccionales, asista audiencias, presente y solicite pruebas, conteste demandas, proteja en general los derechos y prioridades, formule observaciones, presente acciones de oposición, de cancelación, de nulidad, de medidas cautelares y en general intervenga e procesos civiles, penales, administrativos, o contenciosos – administrativos relacionados con estos derechos u otros de similar naturaleza, que promueva LAFRANCOL S.A.S, o se promuevan contra ésta.-----

b) En cuanto a procesos jurisdiccionales, en materia de competencia desleal y en materia de protección al consumidor, lleve los mismos hasta su culminación, presentando demandas y respondiendo a las mismas, actuando en todo lo atinente con la naturaleza de dichos procesos. Así mismo, represente a la sociedad poderdante en todos los trámites relativos a protección de la competencia que la entidad encargada pueda adelantar. En general, faculto a mi apoderado a realizar todos aquellos trámites en materia de protección al consumidor, protección de la competencia, metrología legal, protección de datos



personales, asuntos relacionados con propiedad industrial y asuntos jurisdiccionales en materia de protección al consumidor y competencia desleal.-----

c) 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 de Naciones como del artículo 70 del C.P.C., y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos, de todos los asuntos antes mencionados que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio, los Tribunales Contencioso Administrativos, Consejo de Estado y jurisdicción penal, civil o comercial.-----

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

DECLARACIÓN DE LA REPRESENTANTE LEGAL DE LA PODERDANTE-----

La representante legal declara bajo juramento: -----

a) Que la sociedad a la cual representa, no ha sido disuelta a la fecha. -----

b) Que las facultades que sirven de fundamento para el otorgamiento de la presente escritura se encuentran vigentes y se hace responsable conforme a la Ley. -----

c) Que no existe impedimento legal alguno para ejercer el presente mandato. ---

Presente **TITO NOE PARRA MURILLO**, de condiciones civiles indicadas, declaró que acepta el poder que por esta escritura se le otorga.-----

HASTA AQUÍ EL CONTENIDO DE LA MINUTA PRESENTADA PREVIAMENTE ELABORADA, REVISADA, APROBADA Y ACEPTADA. -----

LOS COMPARECIENTES HACEN CONSTAR QUE: -----

1. Han verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, su real estado civil, números correcto de sus documentos de identificación y aprueban este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----



Por consiguiente, sólo solicitarán correcciones, aclaraciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. ----

2. Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y los otorgantes las aprueban totalmente, sin reserva alguna. -----

3. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forman parte de este instrumento.-----

Política de privacidad: Los otorgantes, expresamente declaran que **NO** autorizan la divulgación, ni comercialización, ni publicación por ningún medio, sin excepción alguna, de su imagen personal y/o fotografía tomada en la Notaría 75 - Bogotá, ni su huella digital, ni de sus documentos de identidad, ni su dirección electrónica ni física, ni teléfonos, salvo lo relacionado con el presente instrumento y demás actos notariales que personalmente o por intermedio de apoderado soliciten por escrito, conforme a la Ley. -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN

LEIDO, APROBADO TOTALMENTE SIN OBJECION ALGUNA Y FIRMADO por las otorgantes este instrumento, que se elaboró conforme a su voluntad, declaraciones e instrucciones, se les hicieron las advertencias de Ley. El Notario lo autoriza y da fe de ello.-----

Instrumento elaborado papel notarial números: 7700207832550, 7700207832482, 7700207800283. ✓

ESCRITURACIÓN	
RECIBIÓ <u>MARCELA</u>	RADICÓ _____
DIGITÓ <u>GLORIA</u>	Va.Ba. _____
IDENTIFICÓ <u>GLORIA</u>	HUELLAS/FOTO P.C. <u>JOHANNA</u>
LIQUIDÓ 1 <u>CEGAO</u>	LIQUIDÓ 2 <u>MIQUEL</u>
REV./LEGAL <u>MIQUEL ANGE</u>	CERRÓ <u>G. ALVARADO</u>
ORGANIZ. <u>TOLEMA S.C.</u>	



ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA: **1.243**
 DE FECHA: **JULIO - 09 - 2012**
 OTORGADA EN LA NOTARIA SETENTA Y CINCO (75)
 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Derechos notariales:

\$ 45.320

Total gastos de escrituración

\$ 60.760

IVA:

\$ 16.973

Superintendencia de Notariado y registro:

\$ 4.250

Cuenta especial para el Notariado:

\$ 4.250

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDÓN

C.C. 38.979.831

DIRECCION. Calle 108 # 51-45

TELEFONO. 7422525

CELULAR _____

E-MAIL: _____

Representante legal de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO

LAFRANCOL S.A.S SIGLA: LAFRANCOL S.A.S.

FECHA: 9 JUL/2012

TITO NOE PARRA MURILLO

CC. 73177620

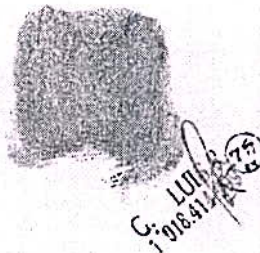
DIRECCION: Calle 108 # 51-45

TELEFONO: 7422521

CELULAR: _____

E-MAIL: _____

FECHA: _____




REPUBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
(75) NOTARIA 75 BOGOTÁ D.C.

RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ

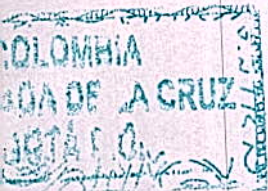
NOTARIO SETENTA Y CINCO (75) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

1243

Avenida Suba No. 106-52
Teléfono 2716446 + Cel. 320 8565019
E-mail: notaria75@gmail.com
Preparó: Gloria Luis - 1394/12.-

REPUBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
(75) NOTARIA 75 BOGOTÁ D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
(75) NOTARIA 75 BOGOTÁ D.C.



ES FIEL Y COPIA NUMERO DIECIOCHO (18), DE
LA ESCRITURA 1243 DE JULIO 9 DE 2012,
TOMADA DE SU ORIGINAL EN CUATRO (4)



HOJAS (INCLUIDA ESTA). DEC. 960/70 ART. 80 - MODIFICADO ART.
42 DEC. 2163/70 - ART. 41 DEC. 2148/83 -

HOY 13/08/2012, SIENDO LAS 11:43 A.M.; LA
PRESENTE ESCRITURA NO TIENE NOTA DE
REVOCACIÓN O SUSTITUCIÓN DE PODER.

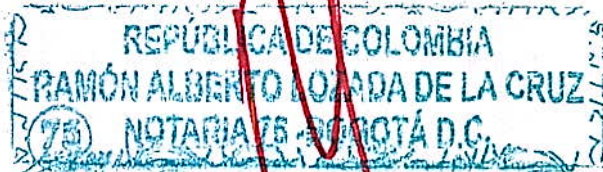
NOTA: Según lo dispuesto por el artículo 2189 del Código
Civil el poder termina, entre otras causas, por:

- 1.- La muerte o interdicción del poderdante,
- 2.- La quiebra o insolvencia del poderdante o apoderado.

SE EXPIDE CON DESTINO A:

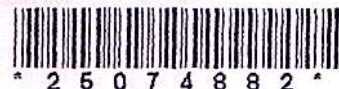
NUESTRO USUARIO

BOGOTÁ D.C., 13/08/2012



RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIO 75 - BOGOTÁ

14/08/2012
11:43 AM
75



MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:18:28 PM / Pág.1 - 10

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

CERTIFICA

NOMBRE:LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
SIGLA : LAFRANCOL S.A.S.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION DOMICILIO PRINCIPAL:CRA. 1 NRO. 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:CRA. 1 NRO. 46 84
CIUDAD:CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-16 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

QUE POR ACTA NRO. 124 DEL 30 DE MARZO DE 2012 ASAMBLEA GENERAL ,INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE MAYO DE 2012 BAJO EL NRO. 6645 DEL LIBRO IX ,SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD ANÓNIMA EN SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. SIGLA: LAFRANCOL S.A.S. .

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
ACT 124	30/03/2012	ASAMBLEA GENERAL	31/05/2012	6645	IX
ACT 125	27/07/2012	ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS	23/08/2012	10177	IX

CERTIFICA

VIGENCIA: INDEFINIDA

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES: 2.1) 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. 2.2) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. 2.3) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. 2.4) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 2.5) 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. PARÁGRAFO UNO: 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 EN MUTUO 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, O CUALESQUIERA OTRAS EMPRESAS DE OTROS OBJETOS SOCIALES. PARÁGRAFO DOS: ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES REFERIDAS EN ESTE ARTICULO, Y LAS ENUNCIADAS EN EL PARÁGRAFO UNO, COMO SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA, PODRÁ REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD LICITA DE COMERCIO EN EL PAÍS O EN EL EXTERIOR, POR EJEMPLO, Y DE MANERA ILUSTRATIVA MÁS NO LIMITATIVA, GESTIÓN DE LICENCIAS, REGISTROS DE EXPORTACIÓN O IMPORTACIÓN, CONVENIOS RELATIVOS A ESAS ACTIVIDADES Y LOS ACTOS RELACIONADOS CON EL MISMO. PARÁGRAFO TRES: POR RAZÓN DE SU OBJETO SOCIAL, 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

DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN. LA DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTARÁN A CARGO DE: A) LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; B) LA JUNTA DIRECTIVA; C) LOS REPRESENTANTES LEGALES COMO SE DESCRIBEN EN CARGOS Y FUNCIONES EN LOS PRESENTES ESTATUTOS.

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS Q ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS POR EL SISTEMA DEL CUOCIENTE ELECTORAL. LAS SUPLENCIAS SERÁN NUMÉRICAS Y SE CONVOCARÁN A LAS REUNIONES EN LOS CASOS A QUE HAYA LUGAR, EN EL ORDEN DE ELECCIÓN. LOS MIEMBROS PRINCIPALES Y LOS SUPLENTE PODRÁN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA EN CUALQUIER TIEMPO, PERO NO PODRÁN SER REEMPLAZADOS EN ELECCIONES PARCIALES SIN PROCEDER A NUEVA ELECCIÓN POR EL SISTEMA DEL CUOCIENTE ELECTORAL, A MENOS QUE LAS VACANTES SE PROVEAN POR UNANIMIDAD DE LOS VOTOS CORRESPONDIENTES A LAS ACCIONES REPRESENTADAS EN LA REUNIÓN.

REPRESENTACIÓN LEGAL. ADMINISTRACIÓN. LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, ASÍ COMO LA GESTIÓN Y

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:18:28 PM / Pag.3 - 10

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

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. ADÉMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: 41.1) 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, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIÓNES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; 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 APROBACION DE LA DIRECTIVA. 41.2) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL. 41.3) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. 41.4) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS REGLAMENTOS 41.5) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. 41.6) 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. 41.7) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR

APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 41.8) 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. 41.9) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. 41.10) 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. 41.11) 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. 41.12) 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 VIA 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. 41.13) ORDENARLOS 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.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 124 DEL 30 DE MARZO DE 2012

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL

INSCRIPCION: 31 DE MAYO DE 2012 No. 6647 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

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

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

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 124 DEL 30 DE MARZO DE 2012

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL

INSCRIPCION: 31 DE MAYO DE 2012 No. 6646 DEL LIBRO IX

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:18:28 PM

/ Pag.5 - 10

FUE(RON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON

C.C.38979831

SEGUNDO RENGLON

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C.17125100

TERCER RENGLON

LUIS ALFONSO MORA TEJADA

C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON

JUAN MANUEL RENDON VENTURA

C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON

ADRIANA RENDON DE ANTORCHA

C.C.66901857

TERCER RENGLON

CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ

C.C.16684716

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 118 DEL 29 DE JUNIO DE 2010

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9529 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL FIRMA

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE AGOSTO DE 2010

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

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

FUE(RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

LEANDRO FELIPE PAZ AGELVIS

C.C.14700811

REVISOR FISCAL SUPLENTE

HEYMAN ANTONIO GIL BALCAZAR

C.C.16796791



CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$40,000,000,224
NUMERO DE ACCIONES: 3,333,333,352
VALOR NOMINAL: \$12
CAPITAL SUSCRITO: \$24,140,480,940
NUMERO DE ACCIONES: 2,011,706,745
VALOR NOMINAL: \$12
CAPITAL PAGADO: \$24,140,480,940
NUMERO DE ACCIONES: 2,011,706,745
VALOR NOMINAL: \$12

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: PROVINCIA DE PANAMA
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES

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

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004
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
INSCRIPCIÓN: 17 DE JUNIO DE 2010 NRO. 7195 DEL LIBRO IX

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:18:28 PM / Pag.7 - 10

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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE JUNIO DE 2012
INSCRIPCION: 05 DE JUNIO DEL 2012 NRO. 6825 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE AGOSTO DE 2012
INSCRIPCION: 31 DE AGOSTO DEL 2012 NRO. 10510 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

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



22

20120500627-PRI

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:18:28 PM

/ Pag.8 - 10

LAFRANCOL PERÚ S.R.L.
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.

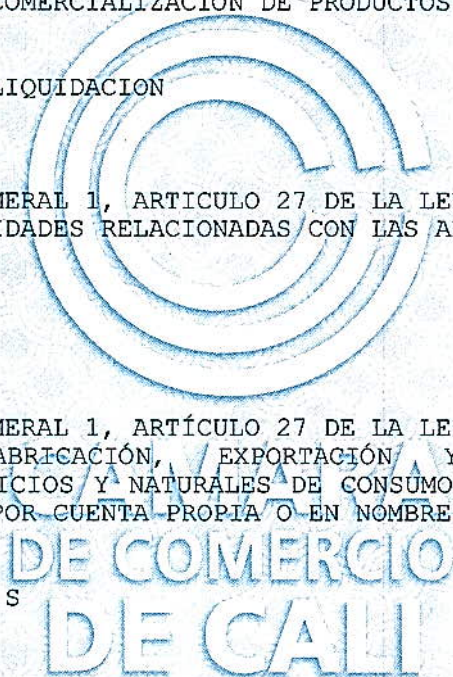
SUBORDINADA
GAMAR SOCIEDAD S A S EN LIQUIDACION
NIT. 890312050-7
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA
LAFRANCOL GUATEMALA S.A.
NIT. 4088707
DOMICILIO:GUATEMALA
NACIONALIDAD:GUATEMALA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:PRODUCCIÓN, FABRICACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO HUMANO Y LA COMERCIALIZACIÓN DE TODA CLASE DE MERCANCÍAS POR CUENTA PROPIA O EN NOMBRE DE TERCEROS.

SUBORDINADA
DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S
NIT. 800182021-7
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES DE CONSUMO HUMANO.

SUBORDINADA
LABORATORIOS NATURMEDIK S A S
NIT. 800226363-1
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA
LAFRANCOL DOMINICANA S.A.
DOMICILIO:SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA
NACIONALIDAD:REPÚBLICA DOMINICANA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.
ACTIVIDAD:FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.



MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:18:28 PM

/ Pag.9 - 10

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: CALI

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

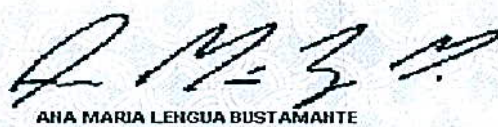
QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS ADMINISTRATIVOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME DIEZ (10) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS.

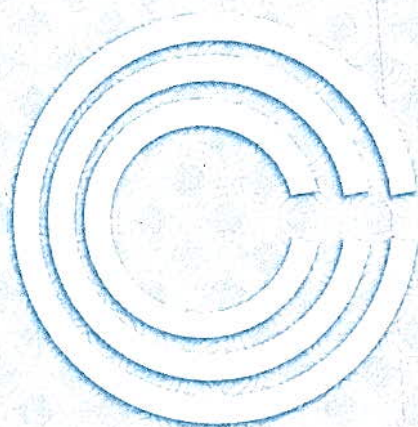
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 10 DIAS DEL MES DE OCTUBRE DEL AÑO 2012 HORA: 03:10:50 PM

EL SECRETARIO



ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE



CAMARA
DE COMERCIO
DE CALI