



No. 12-073061- -00005-0000

Fecha: 2013-01-15 15:47:14 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: 12-073061

Solicitante: PLEXXIKON INC.

Apoderado: CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA

Título de la Nueva Creación: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA MODULACIÓN DE CINASAS, E INDICACIONES PARA ELLO.

Gaceta: 654 DEL 16/OCT/2012 PUBLICACIÓN No. 1546

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

Tparra@lafrancol.com

No. Fax

7424092

Número telefónico

7422525

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

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. _____

☒ 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

- / -

, Enero 15 de 2013 - 15:36:42

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

REF: Expediente: 12-073061

TÍTULO SOLICITADO: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA
MODULACIÓN DE CINASAS, E INDICACIONES
PARA ELLO.

PUBLICACIÓN: GACETA 654 del 16 de octubre de 2012, N° de
publicación 1546.

SOLICITANTE: PLEXXIKON INC.

APODERADO: CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA.

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 12-073061, 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 comprenden compuestos como los descritos en la presente solicitud y otro fármaco seleccionado de un agente alquilante, un antibiótico, un agente de inmunoterapia, un taxano, un retinoide, un alcaloide, un agente antiangiogénico, un inhibidor de cinasa, entre otros compuestos, útiles en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, entre otras, 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 Carboplatino, Gemcitabina, Pemetrexed, Bevacizumab, Imatinib, 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 Carboplatino se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostentó beneficios patentarios concedidos por los Países Bajos y por Estados Unidos de América, **No. NL 7307863 y US 4140707** (Años 1973 y 1979) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Gemcitabina ostenta beneficios patentarios concedidos por el Reino Unido de la Gran Bretaña y por Estados Unidos de América, **No. GB 2136425 y US 4808614** (Años 1984 y 1989) respectivamente. De igual forma, observamos que la molécula Pemetrexed obtuvo derechos patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 432677 y US 5344932** (Años 1991 y 1994) respectivamente. Así mismo, observamos que la molécula Bevacizumab ostenta beneficio patentario concedido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, **No. WO 9845331** (Año 1998). Finalmente, cabe mencionar que la molécula Imatinib ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 564409 y US 5521184** (Años 1993 y 1996) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, entre otras, 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 igualmente que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar 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 la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. “An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 296. (CARBOPLATINO)

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 755. (GEMCITABINA)
3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1221. (PEMETREXED)
4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 195. (BEVACIZUMAB)
5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 851. (IMATINIB)

VI. ANEXOS

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

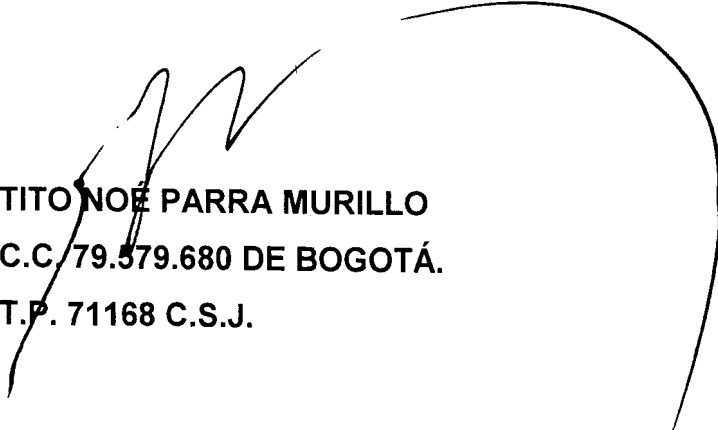
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

Atentamente,


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

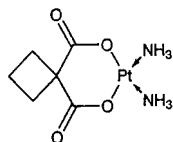
Postharvest Tech. Conf., Canberra 2003 224-229 (2003); of toxicology: A. R. Bartholomaeus, V. S. Haritos, *Food Chem. Toxicol.* **43**, 1687-1701 (2005).

Colorless gas, bp -50.2° , mp -138.8° . Odorless when very pure. n_D^{20} 1.3785. Liquid density (174 K): 1.274 g/cm³. Vapor density (25°, 1 atm): 2.4849 $\pm$ 0.0005 g/l. Critical temp 105°. Critical press 61 atm. Soly at 1 atm (ml/ml): water 0.80 (13.5°); toluene 15.0 (22.0°). Log P (octanol/water): $\sim$ 0.8. uv max: 208, 225 nm. Flammable in air at conc. of 12-28.5% (v/v). LD₅₀ i.p. in rats: 22.5 mg/kg. LC₅₀ by inhalation (mg/m³): 2940 in mice (35 min); 2650 in rats (4 h) (Bartholomaeus, Haritos).

Caution: Potential symptoms of overexposure are related to carbonyl sulfide hydrolysis to form hydrogen sulfide, *q.v.*

USE: Grain fumigant.

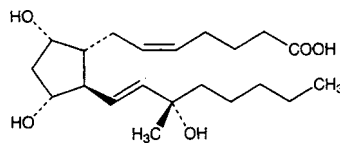
1822. Carboplatin. [41575-94-4] (SP-4-2)-Diammine[1,1-cyclobutanedi(carboxylato- κ O)(2-)]platinum; 1,1-cyclobutanedicarboxylic acid platinum complex; *cis*-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II); CBDCA; JM-8; NSC-241240; Paraplatin. C₆H₁₂N₂O₄Pt; mol wt 371.25. C 19.41%, H 3.26%, N 7.55%, O 17.24%, Pt 52.55%. Analog of cisplatin, *q.v.*, with reduced nephrotoxicity. Prepn and antitumor activity: NL 7307863; M. J. Cleare *et al.*, US 4140707 (1973, 1979 both to Research Corp.). Improved prepn: R. C. Harrison *et al.*, *Inorg. Chim. Acta* **46**, L15 (1980). Crystal structure: S. Neidle *et al.*, *J. Inorg. Biochem.* **13**, 205 (1980). Comparison with other antitumor platinum complexes: M. J. Cleare *et al.*, *Biochimie* **60**, 835 (1978). Early clinical studies: A. H. Calvert *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **9**, 140 (1982). Clinical pharmacokinetics: S. J. Harland *et al.*, *Cancer Res.* **44**, 1693 (1984); M. J. Egorin *et al.*, *ibid.* 5432. Toxicity, activity in mice, rats, dogs: P. Lelieveld *et al.*, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **20**, 1087 (1984). Comparison with cisplatin chemotherapy in advanced seminoma: M. J. Peckham *et al.*, *Br. J. Cancer* **52**, 7 (1985). In treatment of small cell lung cancer: I. E. Smith *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* **69**, 43 (1985).



White crystals, sol in water. LD₅₀ in mice (mg/kg): 150 i.p., 140 i.v.; in rats (mg/kg): 85 i.v. (Lelieveld).

THERAP CAT: Antineoplastic.

1823. Carboprost. [35700-23-3] (5Z,9 α ,11 α ,13E,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methylprosta-5,13-dien-1-oic acid; 7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-3-methyl-1-octenyl)cyclopentyl]-5-heptenoic acid; (15S)-15-methyl PGF_{2 α} ; U-32921. C₂₁H₃₆O₅; mol wt 368.51. C 68.44%, H 9.85%, O 21.71%. Analog of prostaglandin F_{2 α} , *q.v.* Prepn: G. L. Bundy *et al.*, DE 2121980; G. L. Bundy, US 3728382 (1971, 1973 both to Upjohn); *idem*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **180**, 76 (1971); E. W. Yankee *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5865 (1974). Biological activity: J. R. Weeks *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **186**, 67 (1973). Mechanism of action: A. I. Csapo, M. O. Pulkkinen, *Prostaglandins* **18**, 479 (1979). Clinical studies: P. C. Schwallie, K. R. Lamborn, *J. Reprod. Med.* **23**, 289 (1979); M. P. Mapa *et al.*, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **20**, 125 (1982). Teratological study: G. M. Szezech *et al.*, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* **4**, 157 (1978).

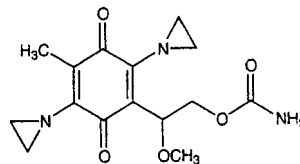


Tromethamine salt. [58551-69-2] Carboprost trometamol; U-32921E; Hemabate; Prostin/15M. C₂₅H₄₇NO₈; mol wt 489.64.

Methyl ester. [35700-21-1] Carboprost methyl; U-36384. C₂₇H₃₈O₅; mol wt 382.53. Crystals from ether/hexane, mp 55-56°. [α]_D²⁴ +24° (c 0.81 in ethanol).

THERAP CAT: Oxytocic.

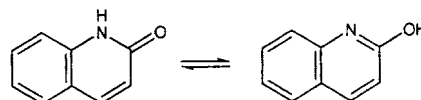
1824. Carboquone. [24279-91-2] 2-[2-[(Aminocarbonyl)-oxy]-1-methoxyethyl]-3,6-bis(1-aziridinyl)-5-methyl-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione; 2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-hydroxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-*p*-benzoquinone carbamate (ester); 2,5-bis(1-aziridinyl)-3-(2-carbamoyloxy-1-methoxyethyl)-6-methyl-1,4-benzoquinone; carbazilquinone; Esquinon. C₁₅H₁₉N₃O₅; mol wt 321.33. C 56.07%, H 5.96%, N 13.08%, O 24.90%. Prepn and antitumor activity: Nakao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 1968 (1972); T. Nakamura *et al.*, DE 1905224; H. Nakao *et al.*, US 3631026 (1969, 1971 both to Sankyo). Effect on tumors in mice: Arakawa *et al.*, *Gann* **61**, 535 (1970). Acute toxicity: H. Masuda, Y. Suzuki, *Oyo Yakuri* **8**, 501 (1974), *C.A.* **81**, 163349g (1974).



Red to reddish-brown crystals, mp 202° (dec). Slightly sol in chloroform, acetone, abs alcohol. Practically insol in water. LD₅₀ in male mice, male rats (mg/kg): 6.09, 3.88 i.v.; 3.84, 3.16 i.p.; 30.8, 28.0 orally (Masuda, Suzuki).

THERAP CAT: Antineoplastic.

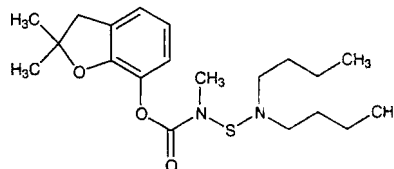
1825. Carbostyryl. [59-31-4] 2(1*H*)-Quinolone; 2-hydroxyquinoline; 2-quinolinol; 2(1*H*)-quinolone; *o*-aminocinnamic acid lactam. C₉H₇NO; mol wt 145.16. C 74.47%, H 4.86%, N 9.65%, O 11.02%. Prepn from quinoline by heating with potassium hydroxide to 225° under anhyd conditions: Tschischibabin, *Ber.* **56**, 1883 (1923); DE 406208; *Chem. Zentralbl.* **1925**, I, 1536; *Frdl.* **14**, 515.



Prisms from methanol, mp 199-200°. Sublimes at atmospheric pressure without dec. A monohydrate has been obtained from a satd aq soln. pK_b (18°) 8.71. Very sparingly sol in water: One gram dissolves in 950 ml H₂O at 22°. Sol in alcohol, ether, dil HCl. Forms easily hydrolyzed Na and K salts.

Compd with 1,3,5-trinitrobenzene. (C₉H₇NO)₂·C₆H₃N₃O₆. Yellow needles, mp 178°.

1826. Carbosulfan. [55285-14-8] [(Dibutylamino)thio]-methylcarbamic acid 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl ester; FMC-35001; Marshal; Posse. C₂₀H₃₂N₂O₃S; mol wt 380.54. C 63.12%, H 8.48%, N 7.36%, O 12.61%, S 8.43%. Carbamate cholinesterase inhibitor which is hydrolyzed to carbofuran in soil. Prepn: A. L. Black, T. R. Fukuto, BE 817517; *idem*, US 4006231 (1975, 1977 both to Regents Univ. Calif.). Metabolism in orange tree leaves and fruit: V. E. Clay, T. R. Fukuto, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **13**, 53 (1984). Degradation and persistence in soil: A. Sahoo *et al.*, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **50**, 29 (1993). HPLC determ in oranges: M. W. Brooks, A. Barros, *Analyst* **120**, 2479 (1995). Spectrophotometric determ in formulations and water samples: K. R. Mohan *et al.*, *Asian J. Chem.* **10**, 457 (1998). Review of physical properties and field trials: E. G. Maitlen, N. A. Sladen, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Pests Dis.* **1979**, 557-564.



Viscous, brown liquid. Soly in water at 25°: 0.3 ppm. Soly in organic solvents: > 50%. Vapor pressure: 0.31 $\times$ 10⁻⁶ mmHg.

Anhydr form, crystals from abs acetone, mp 213-214° (dec). $[\alpha]_D^{20} - 101^\circ$ (ethanol). uv max (methanol): 251, 285, 293 nm (log ϵ 4.10, 3.91, 3.90). Slightly sol in water, ether; sol in alcohol. Dihydrate, mp 207° (sinters at 145°).

4382. Gelatin. [9000-70-8] Gelfilm; Gelfoam. A heterogeneous mixture of water-soluble proteins of high average mol wt. Derived from the denaturation and hydrolysis of collagen, *q.v.* Amino acid composition is variable: glycine or alanine account for one third to half of the amino acid residues; approx 25% is proline or hydroxyproline; close to 25% is basic or acidic; contains no tryptophan. Amino acid composition studies: R. E. Neuman, *Arch. Biochem.* **24**, 289 (1949); J. E. Eastoe, *Biochem. J.* **61**, 589 (1955). Surgical use in hemostasis: R. U. Light, H. R. Prentice, *J. Neurosurg.* **2**, 435 (1945). Review of the chemistry and structure of collagen with emphasis on its transformation to gelatin: A. Veis, *The Macromolecular Chemistry of Gelatin* (Academic Press, New York, 1964) 433 pp. Review of therapeutic use as an embolic agent in neurologic disease: A. Berenstein, E. Russell, *Radiology* **141**, 105-112 (1981); of prepn, properties, and use in food and pharmaceutical industries: K. B. Djagny et al., *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **41**, 481-492 (2001).

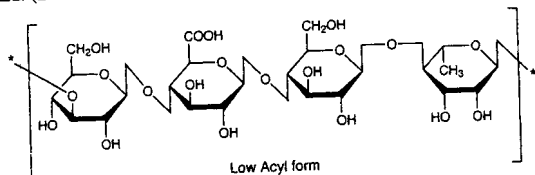
Colorless or slightly yellow, transparent, brittle, practically odorless, tasteless sheets, flakes, or coarse powder. Amphoteric. Swells up and absorbs 5-10 times its weight of water to form a gel in solutions below 35-40°. Sol in hot water, glycerol, acetic acid. Insol in organic solvents.

USE: As stabilizer, thickener and texturizer in food; manuf rubber substitutes, adhesives, cements, lithographic and printing inks, plastic compds, artificial silk, photographic plates and films, matches, light filters for mercury lamps; clarifying agent; in hectographic masters; sizing paper and textiles; for inhibiting crystn in bacteriology, for preparing cultures. Pharmaceutical aid (suspending agent; encapsulating agent; tablet binder; tablet and coating agent).

THERAP CAT: Hemostatic.

THERAP CAT (VET): Plasma expander; hemostasis (sponge).

4383. Gellan Gum. [71010-52-1] Native gellan gum; high acyl gellan gum; polysaccharide S-60; PS-60. Extracellular polysaccharide obtained by aerobic fermentation of *Pseudomonas elodea*. Anionic hydrocolloid composed of acetylated linear tetrasaccharide repeat unit β -D-glucose, β -D-glucuronic acid and α -L-rhamnose in a 2:1:1 molar ratio. Prepn of native form: K. S. Kang, G. T. Veeder, *US 4326053*; of deacetylated form: K. S. Kang et al., *US 4326052* (both 1982 to Merck & Co.); R. Moorhouse et al., *ACS Symp. Ser.* **150**, 111 (1981). Structural studies: M. A. O'Neill et al., *Carbohydr. Res.* **124**, 123 (1983); P.-E. Jansson et al., *ibid.* **135**, 371 (1987). Texture profile analysis: G. R. Sanderson et al., in *Gums and Stabilizers for the Food Industry* vol. **4**, G. O. Phillips et al., Eds. (IRL Press, Oxford, 1988) pp 219-229. Determined in food gels: J. K. Baird, W. W. Smith, *Food Hydrocolloids* **3**, 407 (1989); in food products: H. D. Graham, *ibid.* **4**, 435 (1990). Use as agar substitute in culture media: D. Shungu et al., *Appl. Environ. Microbiol.* **46**, 840 (1983). Physicochemical properties: M. Milas et al., *Biopolymers* **30**, 451 (1990). Rheological study: P. B. Deasy, K. J. Quigley, *Int. J. Pharm.* **73**, 117 (1991). Comparative review of gelling agents: G. R. Sanderson et al., *Cereal Foods World* **34**, 991-998 (1989). Reviews: G. R. Sanderson in *Food Gels*, P. Harris, Ed. (Elsevier Appl. Sci., London, 1990) pp 201-232; W. Gibson in *Thickening and Gelling Agents in Food*, A. Imeson, Ed. (Blackie Academic & Professional, London, 1992) pp 227-249.



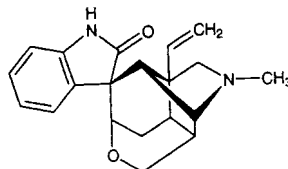
Readily sol in water. Forms thermoreversible gels.

Low acyl purified gellan gum. Deacetylated gellan gum; deacetylated PS-60; Gelrite; Kelcogel. Unsubstituted tetrasaccharide. White to tan powder, mol wt $\sim 0.5 \times 10^6$. Partially sol in cold water; aqueous dispersions dissolve $>70^\circ$. Forms thermoreversible

gels. Incompat with strong oxidizers. Bulk density ~ 50 lb/cu ft. LD₅₀ orally in rats: >5000 mg/kg (Sanderson, 1990).

USE: In foods, pharmaceuticals, and personal care products as gelling, texturizing, stabilizing, film forming and suspending agent. For microbiological media and plant tissue culture.

4384. Gelsemine. [509-15-9] C₂₀H₂₃N₂O₂; mol wt 322.40. C 74.51%, H 6.88%, N 8.69%, O 9.93%. CNS stimulant from roots and rhizome of *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait., *Loganiaceae*. Isolat: Gerrard, *Pharm. J.* **13**, 641 (1883); Moore, *J. Chem. Soc.* **97**, 2223 (1910); **99**, 1231 (1911); Sayre, Watson, *J. Am. Pharm. Assoc.* **8**, 708 (1919); Chou, *Chin. J. Physiol.* **5**, 131 (1931), *C.A.* **25**, 4085⁶ (1931); Schwarz, Marion, *Can. J. Chem.* **31**, 958 (1953). Structure: Conroy, Chakrabarti, *Tetrahedron Lett.* **1959** (4), 6; Lovell et al., *ibid.* **1**; Roe, Gates, *Tetrahedron* **11**, 148 (1960). NMR spectroscopic study: Y. Schun, G. A. Cordell, *J. Nat. Prod.* **48**, 969 (1985). Partial syntheses: W. E. Earley et al., *Tetrahedron Lett.* **29**, 3781, 3785 (1988).



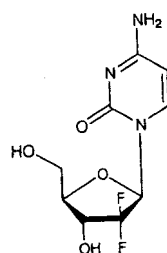
Crystals from acetone, mp 178°. **Poisonous!** $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (c = 1.2 in chloroform). pKa 7.75 in 80% methylcellosolve. uv max (methanol): 210, 252, 280 nm (log ϵ 4.50, 3.87, 3.15). Slightly sol in water; sol in alcohol, benzene, chloroform, ether, acetone, dilute acids.

Hydrochloride. C₂₀H₂₃ClN₂O₂. Prisms from methanol + ether, mp 326°. $[\alpha]_D^{20} +5^\circ$ (c = 1.072 in water). Sol in water, slightly sol in alcohol.

4385. Gelsemium. Yellow jasmine; yellow jessamine; wild woodbine. CNS stimulant from dried rhizome and roots of *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait., *Loganiaceae*. *Habit.* Southern U.S. *Constit.* Gelsemine, gelsemoidine, scopoletin, gelsemic acid, volatile oil, resin.

Poisonous!

4386. Gemcitabine. [95058-81-4] 2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine; 1-(2-oxo-4-amino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluororibose; dFdC; dFdCyd; LY-188011; Gemzar. C₉H₁₁F₂N₃O₄; mol wt 263.20. C 41.07%, H 4.21%, F 14.44%, N 15.97%, O 24.32%. Prepn: L. W. Hertel, *GB 2136425*; *idem*, *US 4808614* (1984, 1989 both to Lilly); L. W. Hertel et al., *J. Org. Chem.* **53**, 2406 (1988); T. S. Chou et al., *Synthesis* **1992**, 565. Antitumor activity: L. W. Hertel et al., *Cancer Res.* **50**, 4417 (1990). Mode of action study: V. W. T. Ruiz et al., *Biochem. Pharmacol.* **46**, 762 (1993). Clinical pharmacokinetics and toxicity: J. L. Abbruzzese et al., *J. Clin. Oncol.* **9**, 491 (1991). Review of clinical studies: B. Lund et al., *Cancer Treat. Rev.* **19**, 45-55 (1993).



Crystals from water, pH 8.5. $[\alpha]_{365} +425.36^\circ$; $[\alpha]_D^{20} +71.51^\circ$ (c = 0.96 in methanol). uv max (ethanol): 234, 268 nm (log ϵ 7810, 8560). LD₁₀ i.v. in rats: 200 mg/m² (Abbruzzese).

Hydrochloride. [122111-03-9] C₉H₁₁F₂N₃O₄·HCl. Crystals from water-acetone, mp 287-292° (dec). $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$; $[\alpha]_{365} +257.9^\circ$ (c = 1.0 in deuterated water). uv max (water): 232, 268 nm (log ϵ 7960, 9360).

THERAP CAT: Antineoplastic.

Consult the Name Index before using this section.

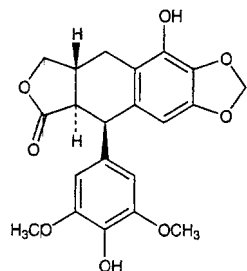
Page 755

Plates from petr ether, mp 112°. Alkaline reaction. Freely sol in alc, acetone, ether, chloroform; sparingly sol in water.

Hydrochloride. $C_{13}H_{19}NO_3 \cdot HCl$. Prisms, freely sol in water; sparingly in alcohol.

Hydriodide. $C_{13}H_{19}NO_3 \cdot HI$. Prisms, mp 130°, sol in water, alcohol, almost insol in ether.

7075. α -Peltatin. [568-53-6] [5R-(5 α ,5 β ,8 $\alpha\alpha$)]-5,8,8a,9-Tetrahydro-10-hydroxy-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one; 8-hydroxy-2-hydroxymethyl-6,7-methylenedioxy-4-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-3-carboxylic acid lactone. $C_{21}H_{20}O_8$; mol wt 400.38. C 63.00%, H 5.03%, O 31.97%. Exists as a glucoside in the rhizomes of *Podophyllum peltatum* L., *Berberidaceae*: von Wartburg *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1331 (1957). Isoln from resin podophyllum: Hartwell, Detty, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 246 (1950).

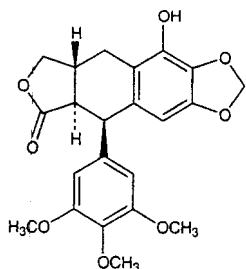


Prismatic leaflets from abs ethanol. Begins to sinter at 236°. Dec 242-246°. $[\alpha]_D^{20} -124.8^\circ$ (c = 0.5 in chloroform). Soly in water at 20°: ~30 mg/liter. Fairly sol in chloroform, hot ethanol, acetic acid, acetone, dilute caustic; less sol in benzene, ether, carbon tetrachloride, propylene glycol. Practically insol in petr ether.

α -Peltatin- β -D-glucoside. $C_{27}H_{30}O_{13}$. Prismatic needles from acetone, mp 168-171°. $[\alpha]_D^{20} -128.9^\circ$ (c = 0.590 in methanol); $[\alpha]_D^{20} -174.4^\circ$ (c = 0.579 in pyridine).

Caution: Irritates the skin.

7076. β -Peltatin. [518-29-6] [5R-(5 α ,5 β ,8 $\alpha\alpha$)]-5,8,8a,9-Tetrahydro-10-hydroxy-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one; 8-hydroxy-2-hydroxymethyl-6,7-methylenedioxy-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-3-carboxylic acid lactone; β -peltatin A. $C_{22}H_{22}O_9$; mol wt 414.41. C 63.76%, H 5.35%, O 30.89%. Exists as a glucoside in the rhizomes of *Podophyllum peltatum* L., *Berberidaceae*: von Wartburg *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1331 (1957). Isoln from resin podophyllum: Hartwell, Detty, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2833 (1948); **72**, 246 (1950); from *Hyptis verticillata* Jacq., *Labiatae*: German, *J. Pharm. Sci.* **60**, 649 (1971).

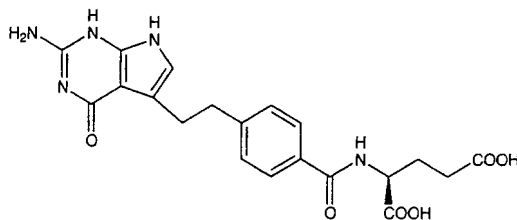


Prisms from abs ethanol. Dec 238-241° (slight sintering begins at 234°). $[\alpha]_D^{20} -122.9^\circ$ (c = 0.578 in chloroform). Somewhat less sol than α -peltatin. Soly in water at 23°: 13 mg/liter. Fairly sol in chloroform, hot ethanol, acetic acid, acetone, dil caustic; less sol in benzene, ether, carbon tetrachloride, propylene glycol. Practically insol in petr ether.

β -Peltatin- β -D-glucoside. $C_{28}H_{32}O_{13}$. White amorph powder from acetone + ether, dec 156-159°. $[\alpha]_D^{20} -122.7^\circ$ (c = 0.587 in methanol); $[\alpha]_D^{20} -169.2^\circ$ (c = 0.556 in pyridine).

Caution: Irritates the skin.

7077. Pemetrexed. [137281-23-3] N-[4-[2-(2-Amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid. $C_{20}H_{21}N_5O_6$; mol wt 427.41. C 56.20%, H 4.95%, N 16.39%, O 22.46%. Multitargeted antifolate; inhibits thymidylate synthase as well as other folate dependent enzymes. Prepn: E. C. Taylor *et al.*, *EP* **432677**; *idem*, *US* **5344932** (1991, 1994 both to Trustees Princeton Univ.); *idem et al.*, *J. Med. Chem.* **35**, 4450 (1992). Profile of enzyme inhibition: C. Shih *et al.*, *Adv. Enzyme Regul.* **38**, 135 (1998). HPLC determ in plasma: C. L. Hamilton, J. A. Kirkwood, *J. Chromatogr. B* **654**, 297 (1994). Clinical pharmacokinetics in cancer patients: A. C. McDonald *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **4**, 605 (1998). Clinical evaluation in colorectal carcinoma: W. John *et al.*, *Cancer* **88**, 1807 (2000); in pancreatic cancer: K. D. Miller *et al.*, *Ann. Oncol.* **11**, 101 (2000).

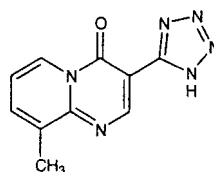


Crystals from 50% methanol/methylene chloride.

Sodium salt. [150399-23-8] Pemetrexed disodium; LY-231514; Alimta. $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$; mol wt 471.37.

THERAP CAT: Antineoplastic.

7078. Pemirolast. [69372-19-6] 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one. $C_{10}H_8N_6O$; mol wt 228.21. C 52.63%, H 3.53%, N 36.83%, O 7.01%. Inhibitor of chemical mediator release from tissue mast cells. Prepn: P. F. Juby, *US* **4122274** (1978 to Bristol-Myers). LC determ in plasma: H. Cheng *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **76**, 918 (1987). Immunopharmacology and mechanism of action studies: Y. Yanagihara *et al.*, *Jpn. J. Pharmacol.* **48**, 91, 103 (1988). Clinical evaluation in allergic rhinitis: D. G. Tinkelman, R. B. Berkowitz, *Ann. Allergy* **66**, 162 (1991).



Crystals from DMF, mp 310-311° (dec).

Potassium salt. [100299-08-9] BMY-26517; TBX; Pemilaston. $C_{10}H_7KN_6O$; mol wt 266.30. Yellowish-white crystalline powder. Highly soluble in water.

THERAP CAT: Antiallergic.

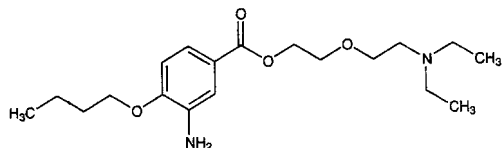
7079. Pemoline. [2152-34-3] 2-Amino-5-phenyl-4(5H)-oxazolone; phenoxazole; phenylisohydantoin; phenylpseudo-hydantoin; azoxodone; PIO; LA-956; YH-1; Cylert; Tradon. $C_9H_8N_2O_2$; mol wt 176.17. C 61.36%, H 4.58%, N 15.90%, O 18.16%. Prepn: W. Traube, R. Ascher, *Ber.* **46**, 2077 (1913); L. Schmidt, H. Scheffler, *US* **2892753** (1959 to Boehringer, Ing.). Prepn of magnesium hydroxide mixture, originally thought to be a chelate complex: W. E. Lange *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **51**, 477 (1962); B. H. Candon, M. Chessin, *US* **3108045** (1963 to Purdue Frederick). CNS stimulant activity: L. Schmidt, *Arzneim.-Forsch.* **6**, 423 (1956). Efficacy in minimal brain dysfunction in hyperkinetic children: C. K. Connors *et al.*, *Psychopharmacologia* **26**, 321 (1972); J. G. Page *et al.*, *J. Learn. Disabil.* **7**, 498 (1974). Toxicity data: E. W. Schafer, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **21**, 315 (1972). Review: A. T. Dren, R. S. Janicki, in *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances* vol. 1, M. E. Goldberg, Ed. (Am. Pharm. Assoc., Washington, DC, 1977) pp 33-65.

Crystals from methanol + ether, mp 195-197°.

Hydriodide. C₁₀H₁₅N₃·HI. Crystals from ethanol + ether, mp 141-146°.

Sulfate. [114-85-2] Benzaidin; BW-467C60; Bendogen; Benzoxine; Betaling; Betanidol; Esbatal; Eusmanid; Hypersin; Tena-than. (C₁₀H₁₅N₃)₂·H₂SO₄; mol wt 452.57. LD₅₀ in mice (mg/kg): 12 i.v.; 150 i.p.; 260 s.c.; 520 by stomach intubation (Boura, Green).
THERAP CAT: Antihypertensive.

1187. Betoxycaïne. [3818-62-0] 3-Amino-4-butoxybenzoic acid 2-[2-(diethylamino)ethoxy]ethyl ester; 2-diethylaminoethoxy-ethyl 3-amino-4-butoxybenzoate. C₁₉H₃₂N₂O₄; mol wt 352.47. C 64.74%, H 9.15%, N 7.95%, O 18.16%. Prepn and properties: E. Cuingnet, US 3209022 (1965 to Corbiere). Ionization potential: A. Cier *et al.*, *Therapie* 26, 941 (1971). Investigations of possible antifibrillatory properties: P. Amaud *et al.*, *C.R. Seances Soc. Biol. Ses Fil.* 159, 2427 (1965); G. Faucon *et al.*, *Therapie* 21, 1253 (1966).



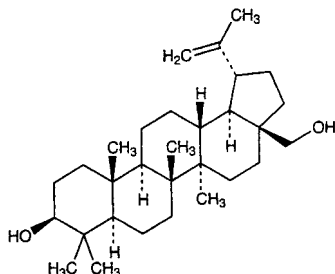
Monohydrochloride. [5003-47-4] Millicaine. C₁₉H₃₂N₂O₄·HCl; mol wt 388.93. White crystals from acetone, mp 117°. Soluble in methanol.

THERAP CAT: Anesthetic (local).

1188. Betula. European white birch. Bark and leaves of *Betula alba* L., *Betulaceae*. *Habit.* Europe and Northern Asia, also America, north of Pennsylvania. *Constit.* 10-15% Betulin (betula camphor), betuloresinic acid, essential oil, saponins, betulol (sesquiterpene alcohol), apigenin dimethyl ether, betuloside, gaultherin, methyl salicylate, ascorbic acid. *Ref:* Kreitmair, *Pharmazie* 8, 534 (1953).

USE: Pharmaceutical aid (flavor).

1189. Betulin. [473-98-3] (3β)-Lup-20(29)-ene-3,28-diol; lup-20(30)-ene-3β,28-diol; trochol; betulinol; betulol. C₃₀H₅₀O₂; mol wt 442.72. C 81.39%, H 11.38%, O 7.23%. In the outer portion of the bark of white birch (up to 24%), in other barks, and in lignite. *Isoln:* Lowitz, *Crell's Chem. Ann.* 1, 312 (1788); L. Ruzicka, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* 19, 506 (1936); and botanical distribution: Steiner, *Molisch Festschrift* (1936). *Isoln* from *Le-maireocereus griseus* Britton et Rose, *Cactaceae*: C. Djerassi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2312 (1956). *Structure:* Ames *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1951, 450; Davy *et al.*, *ibid.* 1951, 2696, 2702. *Stereochemistry:* Guider *et al.*, *ibid.* 1953, 3024; Das, *Chem. Ind. (London)* 1971, 1331. *Reviews:* J. Simonsen, W. C. J. Ross, *The Terpenes* vol. IV (Cambridge Univ. Press, 1957) pp 187-328; E. W. H. Hayek *et al.*, *Phytochemistry* 28, 2229-2242 (1989).

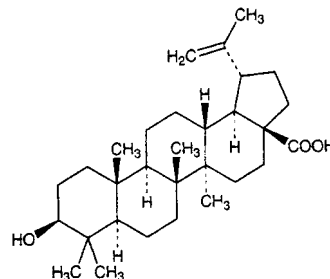


Crystals from methanol-chloroform, mp 248-251°; sublimes at 240° at 0.01 mm. Solvated needles from alc contg one mol EtOH. After drying sublimes at 170-180° (bath temp) at 0.08 mm. uv max (H₂SO₄): 316 nm. [α]_D²⁵ +20° (c = 2 in pyridine). Sparingly sol in cold water, petr ether, carbon disulfide. One part is sol in 149 parts alc, 251 ether, 113 chloroform, 417 benzene. Sol in acetic acid.

Diacetate. [1721-69-3] C₃₄H₅₄O₄. mp 223-224°. [α]_D²⁰ +22° (c = 1.2 in CHCl₃). d₄^{28.5} 0.9635; n_D^{28.5} 1.4661.

USE: Light stabilizer for cellulose and wood pulp. In mfr of resins, laquers, emulsifiers and polyurethanes. Cosmetics additive.

1190. Betulinic Acid. [472-15-1] (3β)-3-Hydroxylup-20(29)-ene-28-oic acid; betulic acid; ALS-357. C₃₀H₄₈O₃; mol wt 456.70. C 78.90%, H 10.59%, O 10.51%. Naturally occurring triterpene found in many plant sources, notably the bark of white birch trees, *Betula alba* L., *Betulaceae*. Melanoma-specific cyto-toxic agent. *Isoln:* L. Ruzicka *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 21, 1706 (1938); and characterization: A. Robertson *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1939, 1267. *Synthesis* from betulin, q.v.: D. S. H. Kim *et al.*, *Synth. Commun.* 27, 1607 (1997). *Isoln* and crystal structure of benzyl ester: G. Bringmann *et al.*, *Planta Med.* 63, 255 (1997). *Inhibition* of HIV replication: T. Fujioka *et al.*, *J. Nat. Prod.* 57, 243 (1994). *Induction* of apoptosis in human melanoma cells: E. Pisha *et al.*, *Nat. Med.* 1, 1046 (1995). *Mechanism* of action study: S. Fulda *et al.*, *Cancer Res.* 57, 4956 (1997). *Pharmacokinetics* in mice: G. O. Udeani *et al.*, *Biopharm. Drug Dispos.* 20, 379 (1999). *Tumor cell-specific cytotoxicity:* V. Zuco *et al.*, *Cancer Lett.* 175, 17 (2002). *LC/MS* determ in plasma: X. Cheng *et al.*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 17, 2089 (2003). *Review* of natural distribution: G. Pavanassivam, M. U. S. Sultanbawa, *Phytochem-istry* 13, 2002-2006 (1974); of anticancer activity: D. A. Eizn-hamer, Z.-Q. Xu, *IDrugs* 7, 359-373 (2004); of chemistry, biology and therapeutic potential: R. H. Cichewicz, S. A. Kouzi, *Med. Res. Rev.* 24, 90-114 (2004); of biological properties: P. Yogeewari, D. Sriram, *Curr. Med. Chem.* 12, 657-666 (2005).



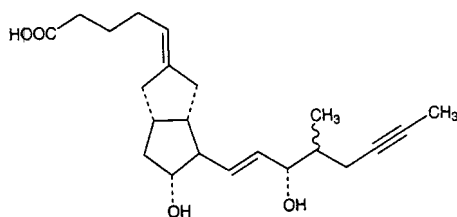
Colorless needles from methanol, mp 290-293°. [α]_D²⁵ +7.5° (c = 0.37 in pyridine). Highly sol in pyridine, acetic acid. Limited soly in methanol, ethanol, CHCl₃, ether. Low soly in H₂O, petroleum ether, DMF, DMSO, benzene.

1191. Bevacizumab. [216974-75-3] Anti-(human vascular endothelial growth factor) immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal rhuMab-VEGF γ₁-chain) disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab-VEGF light chain, dimer; rhuMab-VEGF; Avastin. Recombinant humanized monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor (VEGF). *Prepn:* L. G. Presta *et al.*, *Cancer Res.* 57, 4593 (1997); M. Baca *et al.*, *WO 9845331* (1998 to Genentech). *Biodistribution* study: Y. S. Lin *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288, 371 (1999). *Clinical pharmacokinetics:* M. S. Gordon *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 19, 843 (2001). *Clinical trial* in renal cancer: J. C. Yang *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 349, 427 (2003); in combination therapy in colorectal cancer: F. Kabbinavar *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 21, 60 (2003). *Symposium* on antiangiogenic and antitumor activity: *Semin. Oncol.* 29, Suppl. 16, 1-18 (2002). *Review* of development and clinical experience: N. Ferrara *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.* 3, 391-400 (2004).

THERAP CAT: Antineoplastic.

1192. Bevantolol. [59170-23-9] 1-[[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)ethyl]amino]-3-(3-methylphenoxy)-2-propanol; 1-[[3-(4-dimethoxyphenethyl)amino]-3-(*m*-tolylloxy)-2-propanol. C₂₀H₂₇NO₄; mol wt 345.43. C 69.54%, H 7.88%, N 4.05%, O 18.53%. Cardiosselective β₁-adrenergic blocker. *Prepn:* BE 790165; A. Holmes, R. F. Meyer, US 3857891 (1973, 1974 both to Parke, Davis & Co.); M. L. Hoeffle *et al.*, *J. Med. Chem.* 18, 148 (1975). *Pharmacology* in animals: S. G. Hastings *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 226, 81 (1977). *Cardiovascular effects* in animals: I. D. Dukes, E. M. Vaughan Williams, *Br. J. Pharmacol.* 84, 365 (1985). *Cardiosselectivity* in asthmatic patients: C.-G. Löfdahl *et al.*, *Pharmacotherapy* 4, 205 (1984). *GC* determ in plasma: E. J. Randinitis *et al.*, *J. Chromatogr.* 308, 345 (1984). *Pharmacokinetics* in humans: P. Vermeij, P. van Brummelen, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30, 375 (1986). *Comparative clinical trial* with hydrochlorothiazide in hypertension: C. P. Lucas *et al.*, *Clin. Ther.* 8, 49 (1985).

Review of clinical pharmacology and pharmacokinetics: S. M. Grant, K. L. Goa, *Drugs* **43**, 889-924 (1992). Clinical study in limb ischemia: J. Dormandy, *Therapie* **46**, 319 (1991); in Raynaud phenomenon: F. M. Wigley *et al.*, *Ann. Intern. Med.* **120**, 199 (1994); in pulmonary hypertension: H. Olschewski *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **347**, 322 (2002).

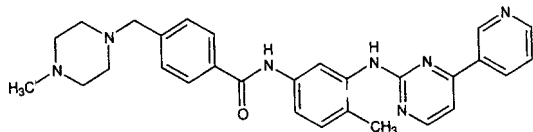


Colorless oil.

Tromethamine. Endoprost; Ilomedin; Ventavis. $C_{22}H_{32}O_4 \cdot C_4H_{11}NO_3$; mol wt 481.62.

THERAP CAT: Vasodilator (peripheral). In treatment of pulmonary hypertension.

4902. Imatinib. [152459-95-5] 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]benzamide; N-[5-[4-(4-methylpiperazinomethyl)benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidineamine. $C_{29}H_{31}N_7O$; mol wt 493.60. C 70.57%, H 6.33%, N 19.86%, O 3.24%. Tyrosine kinase inhibitor; highly specific for BCR-ABL, the enzyme associated with chronic myelogenous leukemia (CML) and certain forms of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Also shown to inhibit the transmembrane receptor KIT and platelet-derived growth factor (PDGF) receptors. Prepn: J. Zimmermann, *EP 564409*; *idem*, *US 5521184* (1993, 1996 both to Ciba-Geigy); *idem et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 187 (1997). Structural mechanism of ABL specificity: T. Schindler *et al.*, *Science* **289**, 1938 (2000). Activity vs KIT and PDGF receptor kinases: E. Buchdunger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **295**, 139 (2000). Clinical trial in CML: H. Kantarjian *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **346**, 645 (2002); in gastrointestinal stromal tumors related to KIT: G. D. Demetri *et al.*, *ibid.* **347**, 472 (2002). Review of clinical experience: D. G. Savage, K. H. Antman, *ibid.* **346**, 683-693 (2002); and pharmacology: V. K. Pindolia *et al.*, *Pharmacotherapy* **22**, 1249-1265 (2002); and development of therapeutic target: B. J. Druker, *Adv. Cancer Res.* **91**, 1-30 (2004).

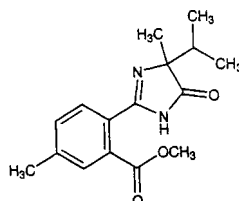


mp 211-213°. pK_{a1} 8.07; pK_{a2} 3.73; pK_{a3} 2.56; pK_{a4} 1.52. **Methanesulfonate.** [220127-57-1] STI-571; CGP-57148B; Gleevec; Glivec. $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_3SO_3H$; mol wt 589.71. Prepn of crystalline form: J. Zimmermann *et al.*, *WO 9903854* (1999 to Novartis). Occurs in 2 crystalline modifications. α -form, begins to melt at 226°; β -form, mp 217°. Lipophilic at pH 7.4. Soly in water: >100 g/l (pH 4.2); 49 mg/l (pH 7.4).

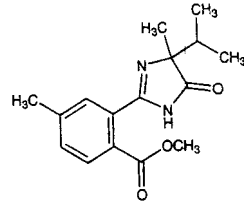
THERAP CAT: Antineoplastic.

4903. Imazamethabenz. [81405-85-8] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-4-(and 5)-methylbenzoic acid methyl ester; imazamethabenz methyl; imazethabenz; AC-222293; AC-293; CL-222293; Assert; Dagger. $C_{16}H_{20}N_2O_3$; mol wt 288.34. C 66.65%, H 6.99%, N 9.72%, O 16.65%. Selective, post-emergence imidazolinone herbicide; mixture of *methyl 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-p-toluate* and *methyl 6-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-m-toluate* (approx 3:2). Prepn of isomeric mixture: M. Los, *US 4188487* (1980 to American Cyanamid). Activity, physical properties and toxicity: D. L. Shaner *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* **1982**, 25; K. Hedlund, L. Andersson, *Weeds Weed Control* **28**, 1 (1987). Activity of component isomers: D. L. Shaner *et al.*,

Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds **1982**, 333. Mechanism of action: J. B. Pillmoor, J. C. Caseley, *Pestic. Biochem. Physiol.* **27**, 340 (1987). Persistence and mobility in soil: R. Allen, J. C. Caseley, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* **1987**, 569. Field studies: K. Kirkland, N. E. Shafer, *ibid.* **1982**, 33; A. A. Hudson, S. C. E. Townsend, *ibid.* **1985**, 923; in food crops: S. D. Miller, H. P. Alley, *Weed Technol.* **1**, 29 (1987).



m-form

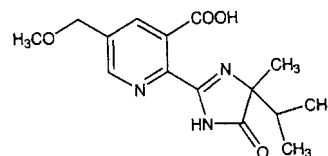


p-form

Off-white fine powder with a tendency to form easily friable aggregates; slight musty odor. Softening begins at 108-117°, melting starts at 113-122° and is completed at 144-153°. Soly (g/100 ml) at 25°: acetone 18.2, DMSO 23.8, distilled water 0.13 (*p*-isomer), 0.22 (*m*-isomer), *n*-heptane 0.04, isopropyl alcohol 14.4, methanol 24.4, methylene chloride 30.0, toluene 3.9. Soly (g/100 g) at 25°: xylene <5, DMF 30. Partition coefficient (*n*-octanol/water): 35 (*p*-isomer), 66 (*m*-isomer). LD_{50} in rats, rabbits (mg/kg): >5000, 4500 orally, >2000, >2000 dermally (Hedlund, Anderson).

USE: Herbicide.

4904. Imazamox. [114311-32-9] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)-3-pyridinedicarboxylic acid; 2-(4-isopropyl)-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl-5-(methoxymethyl)nicotinic acid; AC-299263; CL-299263; Raptor. $C_{15}H_{19}N_3O_4$; mol wt 305.33. C 59.01%, H 6.27%, N 13.76%, O 20.96%. Acetohydroxyacid synthase (AHAS) inhibitor. Prepn: R. F. Doeberner, Jr., *EP 254951*; *idem et al.*, *US 5334576* (1988, 1994 both to Am. Cyanamid). Chemical and physical properties: G. R. Glover, *Proc. South. Weed Sci. Soc.* **48**, 269 (1995). Metabolism study: B. Tecle *et al.*, *Brighton Crop Prot. Conf. - Weeds* **1997**, 605. CE determin in beans: K. Ohba *et al.*, *J. Pestic. Sci.* **22**, 277 (1997). Field trials: K. A. Nelson, K. A. Renner, *Weed Technol.* **12**, 137 (1998); R. E. Blackshaw, *ibid.* **64**. Soil persistence: T. Cobucci *et al.*, *Weed Sci.* **46**, 258 (1998). Review: T. M. Brady *et al.*, *ACS Symp. Ser.* **686**, 30-37 (1998).



mp 166.0-166.7°. Soly (g/100 ml): hexane 0.0006; methanol 6.68; acetonitrile 1.85; toluene 0.21; acetone 2.93; dichloromethane 14.3; ethyl acetate 1.02. Soly in water: 4160 ppm. Volatility: <1.0 × 10⁻⁷ torr. Partition coefficient (octanol/water): 0.004 (pH 7). pK_1 2.3; pK_2 3.3. LD_{50} (technical grade) orally in rats: >5000 mg/kg; dermally in rabbits: >4000 mg/kg; LC_{50} by inhalation in rats: >6.3 mg/l (Glover).

USE: Herbicide.

4905. Imazapyr. [81334-34-1] 2-[4,5-Dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-3-pyridinecarboxylic acid; 2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acid. $C_{13}H_{15}N_3O_3$; mol wt 261.28. C 59.76%, H 5.79%, N 16.08%, O 18.37%. Inhibitor of acetolactate synthase, a key enzyme in branched chain amino acid biosynthesis. Prepn: M. Los, *EP 41623*; *idem*, *US 4798619* (1981, 1989 both to Am. Cyanamid). Description: R. Paxman *et al.*, *Proc. 38th N. Z. Weed Pest Control Conf.*, 73 (1985). Mode of action: D. Shaner *et al.*, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. - Weeds* **1985**, 147. Determin in soil: O. Nováková, *Chromatographia* **39**, 62 (1994). Persistence in soil: S. Vizanti-nopoulos, P. Lolos, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **52**, 404 (1994). Field trials in sod: K. A. Griffin *et al.*, *Crop Sci.* **34**, 202 (1994).

Consult the Name Index before using this section.

Page 851

14

**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:

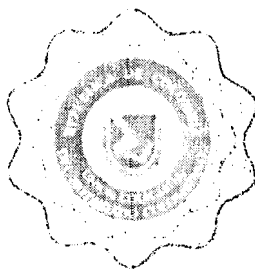
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal en nombre y representación de Lafrancol S.A.S, sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali (valle) constituida mediante escritura pública número mil cuatrocientos treinta y 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

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.-----

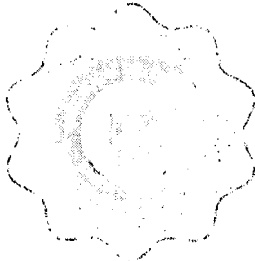
Política de privacidad: Los otorgantes, expresamente declaran que **NO** autorizan la divulgación, ni comercialización, ni publicación por ningún medio, sin excepción alguna, de su imagen personal y/o fotografía tomada en la Notaría 75 - Bogotá, ni su huella digital, ni de sus documentos de identidad, 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 OBJECCION 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 Bo. _____
IDENTIFICÓ <u>GLORIA</u>	HUELLAS/FOTO P.C. <u>JOHANNA</u>
LIQUIDÓ 1 <u>CESA2</u>	LIQUIDÓ 2 <u>MIGUEL</u>
REV./LEGAL <u>MIGUEL ANGEL</u>	CERRÓ <u>G. JIMENEZ</u>
ORGANIZ <u>EL MUNDO 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. 73179620

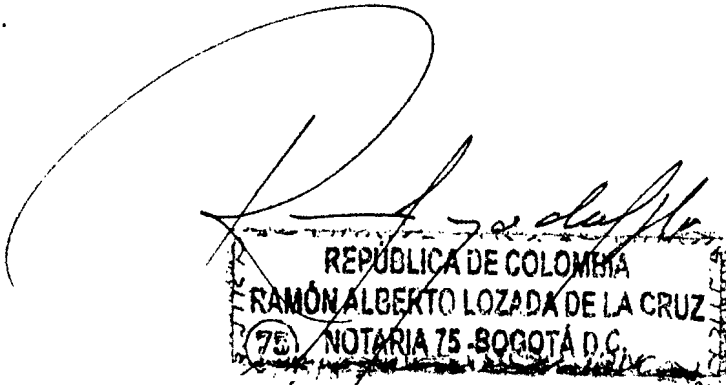
DIRECCION: Calle 108 # 51-45

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.-

REPÚBLICA
RAMÓN ALBERTO
(75) NOTARIA 7

REPÚBLICA
RAMÓN ALBERTO
(75) NOTARIA 7

**ES FIEL COPIA CIENTO SIETE (107) 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 09/10/2012, SIENDO LAS 12:58 P.M.; LA
PRESENTE ESCRITURA NO TIENE NOTA DE
REVOCACIÓN O SUSTITUCIÓN DE PODER.**

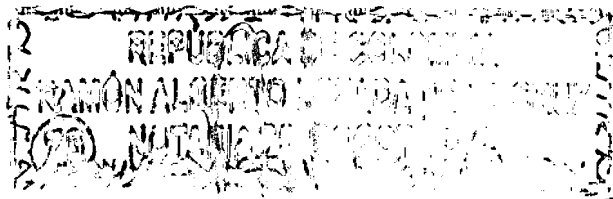
NOTA: Según lo dispuesto por el artículo 2189 del Código
Civil el poder termina, entre otras causas, por:

- 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., 09/10/2012



**RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIO 75 - BOGOTÁ**

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

CERTIFICA

NOMBRE:LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.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 ELIAS, 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 LÍCITA 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

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 SMMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, 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 JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SUJECCIÓN A LAS ÓRDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA. ADEMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: 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 SMMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, 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 JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMMLV); 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) TENDRA 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 CUALESQUIERA 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

20120500627-PRI

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:21:03 PM

/ Pag.5 - 10

FUE(RO) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

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

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

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

FUE(RO) 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(RO) 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

20120500627-PRI

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:21:03 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
INSCRIPCIÓN: 05 DE JUNIO DEL 2012 NRO. 6825 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE AGOSTO DE 2012
INSCRIPCIÓN: 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 DIETETICOS, 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

ONIPRINT

22

2655-2

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.

20120500627-PRI

MIÉRCOLES 10 OCTUBRE 2012 03:21:03 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.

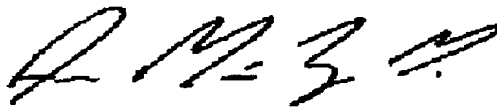
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

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

OFIXPRES

2655-2

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE

