

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: **07-031825**

Solicitante: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Apoderado: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Título de la Nueva Creación: **USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL-(ID) CARBAMATOS PARA TRATAR EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA**

Gaceta: **638 DEL 15/FEB/2012 PUBLICACIÓN No. 2111**

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ

Nombre del representante legal

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

Número **79.579.680 C.S.J.**

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

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

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

3. Datos del representante o apoderado:

PARRA MURILLO TITO NOE **79.579.680** **71168 C.S.J.**

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional

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

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

TOTAL 23

4. Fundamentos de la oposición

Causal: VER ANEXO

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI

☐

NO

X

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa. 12-47296 14111111(2012)
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 22 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 5 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 - 0047296

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2012 - 11:28:44

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	415625254	10/05/2012	9.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031825- -00011-0000

Fecha: 2012-05-15 16:39:09 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-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 14 de 2012 - 11:28:46

3

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

REF: Expediente: 07-031825

TÍTULO SOLICITADO: USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL-(ID)
CARBAMATOS PARA TRATAR EPILEPTOGÉNESIS
Y EPILEPSIA.

PUBLICACIÓN: GACETA 638 del 15 de febrero de 2012, N° de
publicación 2111.

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 07-031825, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

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

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden la administración de un compuesto de la fórmula (I) y (II) descrita en el capítulo reivindicatorio, junto con otro compuesto antiepiléptico, útiles en la prevención y tratamiento de la epilepsia y la epileptogénesis, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones, combinaciones y

formulaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Pregabalina, Levetiracetam, Gabapentina, Lamotrigina, Carbamazepina, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Pregabalina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que sus usos y aplicaciones se encuentran plenamente identificados. Por su parte, encontramos que la molécula Levetiracetam ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 162036 y US 4943639** (Años 1985 y 1990) respectivamente. De igual forma, observamos que la molécula Gabapentina obtuvo derechos patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 2460891 y US 4024175** (Años 1976 y 1977) respectivamente. Así mismo, observamos que la molécula Lamotrigina ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 21121 y US 4602017** (Años 1981 y 1986) respectivamente. Finalmente, cabe mencionar que la molécula Carbamazepina ostenta beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 2948718** (Años 1960).

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas útiles en la prevención y tratamiento de la epilepsia y la epileptogénesis y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones, combinaciones y formulaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender

solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Cabe destacar igualmente que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con la totalidad de 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 medio”*² (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). En estos términos, está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

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

“Como regla general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica...Finalmente, se debe destacar que, en términos generales, los procesos para preparar formulaciones son bien conocidos como tales y de

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.

aplicación habitual. Por lo tanto, las reivindicaciones de dichos procesos rara vez son inventivas...³.

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 enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1327-1328. (PREGABALINA)
2. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 946. (LEVETIRACETAM)
3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 742. (GABAPENTINA)
4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 928. (LAMOTRIGINA)
5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 288. (CARBAMAZEPINA)

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

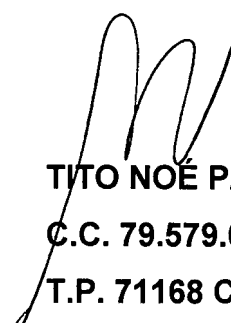
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

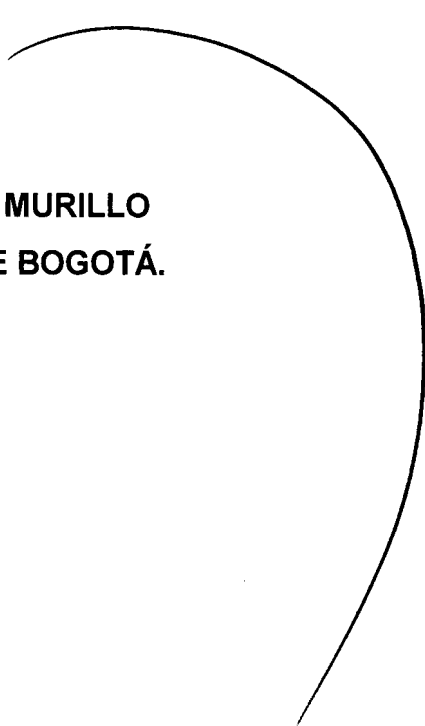
Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

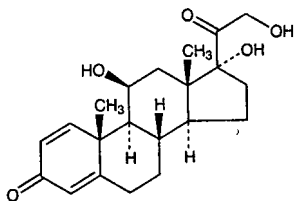
Atentamente,



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



(1982). Series of clinical efficacy:



Crystals, dec 240-241°. $[\alpha]_D^{25} +102^\circ$ (dioxane). uv max (methanol): 242 nm (ϵ 15000; $A_{1cm}^{1\%}$ 414). Very slightly sol in water. One gram dissolves in about 30 ml of alcohol, in about 180 ml of chloroform, in about 50 ml of acetone. Sol in methanol, dioxane.

21-Acetate. [52-21-1] Ak-Tate; Deltastab; Inflanefran; Pred Forte; Pred Mild; Scherisolone; Sterane. $C_{23}H_{30}O_6$; mol wt 402.48. Crystals, decomp 237-239°. $[\alpha]_D^{25} +116^\circ$ (dioxane).

-112°; second crystal (ϵ 15000). $[\alpha]_D^{20}$ water. Freely sol in

21-tert-Butylacetate. [7681-14-3] Prednisolone tebutate; Codolcortone-T.B.A.. $C_{27}H_{38}O_6$; mol wt 458.59. Prepn: Sarett, US 2736734 (1956 to Merck & Co.). Crystals from ethanol, mp 266-273°.

21-Disodium Phosphate. [125-02-0] Prednisolone sodium phosphate; Codelsol; Colicort; Hefasolone i.v.; Inflamase; Orapred; Predsol; Solucort. $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$; mol wt 484.39. C 52.07%, H 5.62%, Na 9.49%, O 26.42%, P 6.39%. Prepn: Sarett, US 2789117 (1957 to Merck & Co.). Alternate synthesis: Poos *et al.*, *Chem. Ind. (London)* 1958, 1260; Elks, Phillips, US 2936313 (1960 to Glaxo). White powder. Slightly hygroscopic. Stable at room temp. $[\alpha]_D^{25} +102.5^\circ$. uv max (methanol): 243 nm ($A_{1cm}^{1\%}$ 308). Sol in water, methanol, ethanol. pH of 1% aq soln 7.5 to 8.5.

21-Succinate sodium salt. [1715-33-9] Prednisolone sodium succinate; Meticortelone Soluble; Solu-Decortin-H. $C_{23}H_{31}NaO_8$; mol wt 482.50. Prepn: Shull, Kita, DE 1045400 (1958 to Pfizer), C.A. 55, 2746f (1961).

21-Stearoylglycolate. [5060-55-9] Prednisolone steaglate; Sintisone. $C_{41}H_{64}O_8$; mol wt 684.94. Prepn: Giraldo, Nannini, US 3171846 (1965 to Carlo Erba); Giraldo *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 16, 162 (1966). Crystals from dilute alcohol or butyl ether, mp 105-107°. uv max (methanol): 242 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 212 $\pm$ 10). $[\alpha]_D^{20} +57.63^\circ$.

21-m-Sulfobenzoate sodium salt. [630-67-1] (11 β)-11,17-Dihydroxy-21-[(3-sulfobenzoyl)oxy]pregna-1,4-diene-3,20-dione monosodium salt; prednisolone sodium metasulfobenzoate; Prednema; Predfoam; Solupred. $C_{28}H_{31}NaO_9S$; mol wt 566.60. Prepn: Allais, Girault, US 3032568; Joly, Warnant, US 3037034 (both 1962 to Roussel-UCLAF). Crystals from water, dec 293-295°. $[\alpha]_D^{20} +170^\circ$ (water).

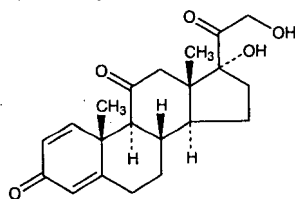
21-Trimethylacetate. [1107-99-9] Prednisolone 21-pivalate; Ultracortol. $C_{26}H_{36}O_6$; mol wt 444.56. Prepn: Vischer *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 38, 1502 (1955); Joly, Warnant, US 3037034 (1962 to Roussel-UCLAF). Crystals from acetone, mp 233-236°. $[\alpha]_D^{20} +103^\circ$ ($c = 1.208$ in chloroform); $[\alpha]_D^{20} +97.5^\circ$ ($c = 1$ in chloroform). uv max: 244 nm (ϵ 14700).

THERAP CAT: Glucocorticoid.

THERAP CAT (VET): Glucocorticoid.

$[\alpha]_D^{24} +92.9^\circ$ ($c =$

1,17,21-Trihydroxy-3,20-dione-11 β , 3,20-dione; 3,20-dimethacortandralone; isone; Δ^1 -dehydro-3,20-dione; Decaprednil; Dene; Precortisyl; Pred-360.44. C 69.98%, metabolically inter-Nobile *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 4184 (1955); Nobile, US 2837464 and US 3134718 (1958, 1964 both to Schering); Herzog *et al.*, *Tetrahedron* 18, 581 (1962). Structure: Herzog *et al.*, *Science* 121, 176 (1955); cf. Djerassi *et al.*, US 2579479 (1951 to Syntex).



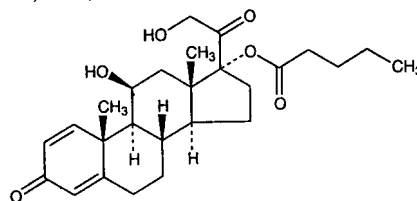
Crystals, dec 233-235°. $[\alpha]_D^{25} +172^\circ$ (dioxane). uv max (methanol): 238 nm (ϵ 15500). Very slightly sol in water. One gram dissolves in about 150 ml alcohol, in about 200 ml chloroform. Slightly sol in methanol, dioxane.

21-Acetate. [125-10-0] $C_{23}H_{28}O_6$. Crystals, dec 226-232°. $[\alpha]_D^{25} +186^\circ$ (dioxane). uv max (ethanol): 238 nm (ϵ 16100).

THERAP CAT: Glucocorticoid.

THERAP CAT (VET): Adrenocortical steroid. Glucocorticoid, anti-inflammatory.

7723. Prednival. [15180-00-4] (11 β)-11,21-Dihydroxy-17-[(1-oxopentyl)oxy]pregna-1,4-diene-3,20-dione; 11 β ,17,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 17-valerate; prednisolone 17-valerate; W-4869. $C_{26}H_{36}O_6$; mol wt 444.56. C 70.24%, H 8.16%, O 21.59%. Prepn: Vitali, Ercoli, *Tetrahedron Lett.* 1961, 448; Ercoli, Gardi, US 3152154 (1964 to Vismara).

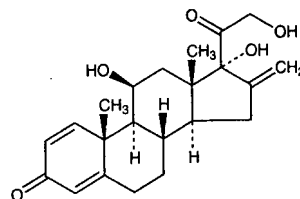


Crystals from aq methanol, mp 210-213°. $[\alpha]_D +3.5^\circ$ (dioxane).

21-Acetate. Aceprevall. $C_{28}H_{38}O_7$; mol wt 486.60.

THERAP CAT: Glucocorticoid.

7724. Prednylidene. [599-33-7] (11 β)-11,17,21-Trihydroxy-16-methylenepregna-1,4-diene-3,20-dione; $\Delta^1,4$ -pregnadiene-16-methylene-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dione; 16-methylene-11 β ,17 α ,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione; 16-methyleneprednisolone; Dacortilen; Decortilen. $C_{22}H_{28}O_5$; mol wt 372.45. C 70.95%, H 7.58%, O 21.48%. Prepn: Mannhardt *et al.*, *Tetrahedron Lett.* no. 16, 21 (1960). Prepn of the 21-diethylaminoacetate: *idem et al.*, DE 1134074 (1962 to E. Merck), C.A. 58, 568a (1963).

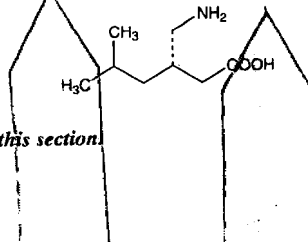


Solid, mp 233-235°. $[\alpha]_D^{23} +31^\circ$ (dioxane). uv max: 243 nm (ϵ 15900).

21-Diethylaminoacetate hydrochloride. [22887-42-9] Decortilen soluble. $C_{28}H_{39}NO_6 \cdot HCl$; mol wt 522.07. Solid, mp 245-246°. $[\alpha]_D +45^\circ$ (water). uv max (water): 246-247 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 300).

THERAP CAT: Glucocorticoid.

7725. Pregabalin. [148553-50-8] (3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid; (S)-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid; (S)-(+)-3-isobutyl- γ -aminobutyric acid; CI-1008; PD-144723; Lyrica. $C_8H_{17}NO_2$; mol wt 159.23. C 60.34%, H 10.76%, N 8.80%, O 20.10%. Structural analog of γ -aminobutyric acid, *q.v.*; ligand at $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. Prepn of racemate: R. Andruszkiewicz, R. B. Silverman, *Synthesis* 1989, 953. Enantioselective synthesis: P. Yuen *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, 823 (1994). Manufacturing process: M. S. Hoekstra *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* 1, 26 (1997). HPLC determ in biological fluids: B. L. Windsor, L. L. Radulovic, *J. Chromatogr. B* 674, 143 (1995). Clinical trial in post-herpetic neuralgia: R. Sabatowski *et al.*, *Pain* 109, 26 (2004). Overview of mechanism and pharmacology: S. M. Stahl, *J. Clin. Psychiatry* 65, 596, 1033 (2004). Review of pharmacology and clinical experience: B. A. Lauria-Horner, R. B. Pohl, *Expert Opin. Invest. Drugs* 12, 663-672 (2003); R. Huckle, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 5, 82-89 (2004).



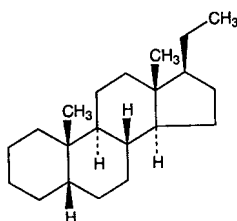
Consult the Name Index before using this section.

Page 1327

White crystalline solid, mp 186-188°. $[\alpha]_D^{23} +10.52^\circ$ ($c = 1.06$ in water).

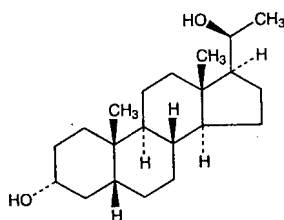
THERAP CAT: Anticonvulsant; anxiolytic; analgesic in treatment of peripheral neuropathic pain.

7726. Pregnane. [481-26-5] 5 β -Pregnane; 17 β -ethyletiocholane. $C_{21}H_{36}$; mol wt 288.51. C 87.42%, H 12.58%. Prep'd by reduction of etiocholyl methyl ketone or of pregnanedione: Butenandt, *Ber.* 64, 2529 (1931); Marker *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1067 (1938); Steiger, Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 21, 161 (1938).



Monoclinic scales, plates from methanol; mp 83.5°. d_4^{15} 1.032. $[\alpha]_D^{19} +20^\circ$ ($c = 2$ in chloroform).

7727. Pregnanediol. [80-92-2] (3 $\alpha,5\beta,20S$)-Pregnane-3,20-diol. $C_{21}H_{36}O_2$; mol wt 320.51. C 78.69%, H 11.32%, O 9.98%. A metabolite of progesterone, present in large amounts in pregnancy urine. Isoln from pregnancy urine of women: Marrian, *Biochem. J.* 23, 1090 (1929); Butenandt, *Ber.* 63, 659 (1930); of cows, mares, and chimpanzees: Fish *et al.*, *J. Biol. Chem.* 143, 716 (1942). Prep'n by reduction of pregn-16-ene-3,20-dione: Marker *et al.*, US 2352852 (1944 to Parke, Davis). Conversion to progesterone: Butenandt, Schmidt, *Ber.* 67, 1893, 1901 (1934). Conversion to 3 α -hydroxypregnan-20-one: Marker, US 2223377 (1940 to Parke, Davis). Prep'n of the 3-acetate: Hirschmann, *J. Biol. Chem.* 140, 797 (1941); Ralls *et al.*, *ibid.* 210, 709 (1954). Prep'n of the 20-acetate: Hirschmann, *loc. cit.* Prep'n of the diacetate: Johnson *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1954, 1302. Crystal structure: Haner, Norton, *Acta Crystallogr.* 16, 707 (1963). Review of metabolism, bioactivity and assay during pregnancy: P. J. Keller, *Contrib. Gynecol. Obstet.* 2, 75-91 (1976).



Crystals from acetone or ethanol, mp 239°. $[\alpha]_D^{20} +27.4^\circ$ ($c = 0.7$ in alc). Sparingly sol in organic solvents. Not precipitated by digitonin.

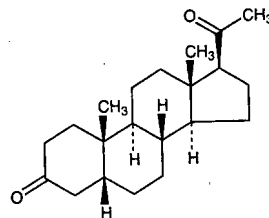
3-Acetate. 3 α -Acetoxypregnan-20 α -ol. $C_{23}H_{38}O_3$. Crystals, mp 132°. $[\alpha]_D^{25} +45^\circ$ ($CHCl_3$).

20-Acetate. 20 α -Acetoxypregnan-3 α -ol. $C_{23}H_{38}O_3$. Crystals, mp 174°.

Diacetate. 3 $\alpha,20\alpha$ -Diacetoxypregnane. $C_{25}H_{40}O_4$. Crystals from light petroleum, mp 180°, also reported as mp 182-183°. $[\alpha]_D^{15} +35^\circ$ ($c = 1.1$ in $CHCl_3$).

USE: In manuf of progesterone.

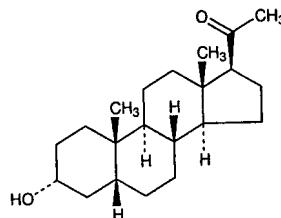
7728. 3,20-Pregnanedione. [128-23-4] (5 β)-Pregnane-3,20-dione. $C_{21}H_{32}O_2$; mol wt 316.48. C 79.70%, H 10.19%, O 10.11%. From pregnancy urine of mares. Prep'n from other steroids: Butenandt, *Ber.* 63, 659 (1930); Butenandt, Fleischer, *Ber.* 68, 2094 (1935); Marker *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 1595 (1937); Shoppee, Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 24, 356 (1941); US 2160719; US 2352852; US 2323276; US 2229818.



Needles from dil alc, mp 123°. Insol in water. Freely sol in the usual organic solvents.

Dioxime. $C_{21}H_{34}N_2O_2$. Dec above 250°.

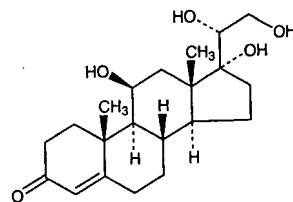
7729. Pregnan-3 α -ol-20-one. [128-20-1] (3 $\alpha,5\beta$)-3-Hydroxypregnan-20-one; 3 α -hydroxy-5 β -pregnan-20-one; pregnanolone; eltanolone; KABI 2213. $C_{21}H_{34}O_2$; mol wt 318.49. C 79.19%, H 10.76%, O 10.05%. Naturally occurring metabolite of progesterone, *q.v.* Isoln from urine of pregnant women: R. E. Marker, O. Kamm, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 1373 (1937); from bile of pregnant cows: W. H. Pearlman, E. Cerceo, *J. Biol. Chem.* 176, 847 (1948). Prep'n: R. E. Marker *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 1841 (1937); L. Gyermek *et al.*, *J. Med. Chem.* 11, 117 (1968); T. L. G. Lemos, J. D. McChesney, *J. Nat. Prod.* 53, 152 (1990). Pharmacokinetics and pharmacodynamics: P. Carl *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 38, 734 (1994). Comparative clinical evaluation: J. Van Hemelrijck *et al.*, *Anesthesiology* 80, 36 (1994); H. Eriksson *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 39, 479 (1995). Hemodynamic effects in humans: J. W. Sear *et al.*, *J. Clin. Anesth.* 7, 126 (1995).



Needles from aq methanol, mp 148-148.5° (Pearlman, Cerceo); also reported as cryst from hexane, mp 131-132° (Lemos, McChesney). $[\alpha]_D^{25} +59.6^\circ$ ($c = 0.3$ in chloroform). $[\alpha]_D^{26} +108.5 \pm 1^\circ$ ($c = 9.23$ mg/1.23 ml abs ethanol). LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 66 $\pm$ 10, 27.5 $\pm$ 2.4 i.v. (Gyermek).

THERAP CAT: Anesthetic (local).

7730. 4-Pregnene-11 $\beta,17\alpha,20\beta,21$ -tetrol-3-one. [116-58-5] 11 $\beta,17,20\beta,21$ -Tetrahydroxypregn-4-en-3-one; 17-(1,2-dihydroxyethyl)androst-3-one-11,17-diol; Reichstein's substance E. $C_{21}H_{32}O_5$; mol wt 364.48. C 69.20%, H 8.85%, O 21.95%. Occurs in adrenal cortex. Isoln: Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 19, 29 (1936); 20, 953 (1937); Reichstein, von Euw, *ibid.* 24, 247E (1941).

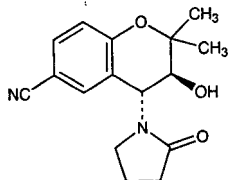


Hydrated crystals from dil acetone, dec 125°. $[\alpha]_D^{20} +87^\circ$ (alc). $[M]_D +317^\circ$. uv max: 240 nm.

20,21-Diacetate. Crystals, dec 229-230°. $[\alpha]_D^{20} +162.7^\circ$. $[M]_D +730^\circ$ (acetone).

7731. 4-Pregnene-17 $\alpha,20\beta,21$ -triol-3,11-dione. [116-59-6] (20R)-17,20,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,11-dione; Reichstein's substance U. $C_{21}H_{30}O_5$; mol wt 362.46. C 69.59%, H 8.34%, O 22.07%. Isoln from adrenal glands: Reichstein, von Euw, *Helv. Chim. Acta* 24, 247E (1941).

pyrrolidinyl)-6-chloropyrimidin-2-amine; (–)-6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-*trans*-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[*b*]pyran-3-ol; lemakalim; (–)-cromakalim; BRL-38227. $C_{16}H_{18}N_2O_3$; mol wt 286.33. C 67.12%, H 6.34%, N 9.78%, O 16.76%. Potassium channel opener. Prepn of racemate: J. M. Evans *et al.*, *EP* 76075; *eidem*, US 4446113 (1983, 1984 both to Beecham); of isomers: E. Faruk, *EP* 120428 (1984 to Beecham); V. A. Ashwood *et al.*, *J. Med. Chem.* 29, 2194 (1986). Mechanism of action and hemodynamic effects: R. P. Hof *et al.*, *Circ. Res.* 62, 679 (1988). Pharmacology: J. C. Clapham *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 41, 385 (1991). Clinical evaluation in hypertension: S. Suzuki *et al.*, *ibid.* 45, 859 (1995).



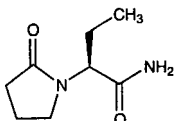
Crystals from ethyl acetate, mp 242–244°. $[\alpha]_D^{26} -52.2^\circ$ ($c = 1$ in chloroform).

(+)-Form. Crystals from ethyl acetate, mp 243–245°. $[\alpha]_D^{26} +53.5^\circ$ ($c = 1$ in chloroform).

(±)-Form. [94470-67-4] Cromakalim; BRL-34915. Crystals from ethyl acetate, mp 230–231°.

THERAP CAT: Antihypertensive.

5461. Levetiracetam. [102767-28-2] (αS)-α-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide; 2(S)-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butyramide; UCB-L059; SIB-S1; Keppra. $C_8H_{14}N_2O_3$; mol wt 170.21. C 56.45%, H 8.29%, N 16.46%, O 18.80%. (S)-Enantiomer of the ethyl analog of piracetam, *q.v.* Prepn: J. Gobert *et al.*, *EP* 162036; *eidem*, US 4943639 (1985, 1990 both to UCB). HPLC-UV determ in plasma: J. Martens-Lobenhoffer, S. M. Bode-Böger, *J. Chromatogr. B* 819, 197 (2005). Clinical evaluation in refractory partial seizures: S. D. Shorvon *et al.*, *Epilepsia* 41, 1179 (2000); E. Ben-Menachem, U. Falter, *ibid.* 1276. Review of pharmacokinetics: P. N. Patsalos, *Pharmacol. Ther.* 85, 77–85 (2000); of clinical efficacy: E. Ben-Menachem, *Expert Opin. Pharmacother.* 4, 2079–2088 (2003); of safety and tolerability: D. E. Briggs, J. A. French, *Expert Opin. Drug Saf.* 3, 415–424 (2004).

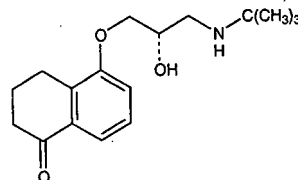


Crystals from ethyl acetate, mp 117°. $[\alpha]_D^{25} -90.0^\circ$ ($c = 1$ in acetone). Soly (g/100 ml): water 104.0; chloroform 65.3; methanol 53.6; ethanol 16.5; acetonitrile 5.7. Practically insol in *n*-hexane. LD₅₀ in male mice, male rats (mg/kg): 1081, 1038 *i.v.* (Gobert, 1990).

THERAP CAT: Anticonvulsant.

5462. Levobunolol. [47141-42-4] 5-[(2S)-3-[(1,1-Dimethylethylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone; (–)-5-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone; *l*-bunolol; W-6421A. $C_{17}H_{25}NO_3$; mol wt 291.39. C 70.07%, H 8.65%, N 4.81%, O 16.47%. Nonselective β-adrenoceptor antagonist. Prepn of racemate: C. F. Schwender *et al.*, *J. Med. Chem.* 13, 684 (1970); J. Shavel, Jr., S. Farber, *DE* 1948144; *eidem*, US 3641152 (1970, 1972 both to Warner-Lambert). Resolution of enantiomers: J. Shavel, Jr., C. F. Schwender, *DE* 2046043; *eidem*, US 3649691 (1971, 1972 both to Warner-Lambert); R. D. Dennis *et al.*, *US* 4463176 (1984 to Bristol Myers, Mead Johnson). Cardiovascular pharmacology, anti-arrhythmic activity of racemate and isomers: R. D. Robson, H. R. Kaplan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 175, 157, 168 (1970). Adrenoceptor blocking activity: H. R. Kaplan *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 16, 237 (1971). Metabolism in humans: F. J. DiCarlo *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 22, 858 (1977); F.-J. Leinweber *et al.*, *Pharmacology* 16, 70 (1978). Corneal permeability: R. D. Schoenwald, H.-S. Huang, *J. Pharm.*

Sci. 72, 1266, 1272 (1983). HPLC determ in biological fluids: H. Hengy, E. U. Kolle, *J. Chromatogr.* 338, 444 (1985); D. D. S. Tang-Liu *et al.*, *J. Liq. Chromatogr.* 9, 2237 (1986). Clinical evaluation in hypertension: E. Arce-Gomez *et al.*, *Curr. Ther. Res.* 19, 386 (1976); comparison with timolol, *q.v.*, in glaucoma and ocular hypertension: A. Cinotti *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.* 99, 11 (1985); D. Long *et al.*, *ibid.* 18. Review: H. R. Kaplan, "Levobunolol" in *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*, A. Scriabine, Ed. (Raven Press, New York, 1980) pp 317–323. Brief review of long-term treatment of glaucoma: G. D. Novack, *Gen. Pharmacol.* 17, 373–377 (1986).

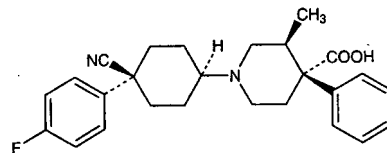


LD₅₀ in male, female rats, mice (mg/kg): 700, 800, 1530, 1220 orally; 25, 28, 78, 84 *i.v.*; LD₅₀ in male, female hamsters, dogs (mg/kg): 435, 500, 100, 100 orally (Kaplan, 1980).

Hydrochloride. [27912-14-7] W-7000A; Betagan; Vistagan. $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$; mol wt 327.85. Crystals from methanol-ether, mp 209–211°. $[\alpha]_D^{25} -19.6 \pm 0.7^\circ$ ($c = 2.90$ in methanol). uv max (NaOH): 221, 253, 310 nm (ϵ 24700, 9000, 2400).

THERAP CAT: Antiglaucoma.

5463. Levocabastine. [79516-68-0] [3S-[1(*cis*),3α,4β]]-1-[4-Cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenyl-4-piperidinecarboxylic acid; (–)-*trans*-1-[*cis*-4-cyano-4-(*p*-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylisopropionic acid; (–)-cabastine. $C_{26}H_{29}FN_2O_2$; mol wt 420.52. C 74.26%, H 6.95%, F 4.52%, N 6.66%, O 7.61%. Histamine H₁-receptor antagonist. Prepn: R. Stokbroekx *et al.*, *EP* 34415; *eidem*, US 4369184 (1981, 1983 both to Janssen); and pharmacology: R. A. Stokbroekx *et al.*, *Drug Dev. Res.* 8, 87 (1986). Pharmacology: K. Tasaka *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 40, 1295 (1990). Clinical pharmacology: N. Rombaut *et al.*, *Ann. Allergy* 67, 75 (1991). Clinical trial in children with allergic conjunctivitis: M. Rimas *et al.*, *Allergy* 45, 18 (1990); in allergic rhinitis: M. Schata *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 87, 873 (1991). Review of pharmacology and therapeutic use: K. L. Dechant, K. L. Goa, *Drugs* 41, 202–224 (1991).

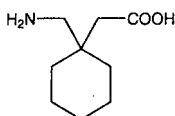


Hydrochloride. [79547-78-7] R-50547; Levophta; Livostin. $C_{26}H_{29}FN_2O_2 \cdot HCl$; mol wt 456.98.

THERAP CAT: Antihistaminic.

5464. Levodopa. [59-92-7] 3-Hydroxy-L-tyrosine; (–)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanine; L-dopa; β-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanine; (–)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid; Bendopa; Deadopa; Dopaflex; Dopal; Dopaidan; Dopalina; Dopar; Doparkine; Doparl; Dopasol; Dopaston; Dopastral; Cidan-dopa; Doprin; Eldopal; Eldopar; Eldopatec; Eurodopa; Laradopa; Maipedopa; Larodopa; Ledopa; Parda; Levopa; Veldopa (formerly Weldopa). $C_9H_{11}NO_4$; mol wt 197.19. C 54.82%, H 5.62%, N 7.10%, O 32.45%. Naturally occurring form of dopa, *q.v.*, the biological precursor of the catecholamines. Prepn from *l*-3-nitrotyrosin: Wasser, Lewandowski, *Helv. Chim. Acta* 4, 657 (1921); from 3-(3,4-methylenedioxyphe-nyl)-L-alanine: Yamada *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 10, 693 (1962); from L-tyrosine: Vorbrüggen, Krolikiewicz, *Ber.* 105, 1168 (1972); Bretschneider *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 56, 2857 (1973); from *Vicia faba* beans: Wysong, *US* 3253023 (1966 to Dow Chem.); by fermentation of L-tyrosine: Sih *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6204 (1969); Florent, Renaut, *DE* 2102793 (1971 to Rhône-Poulenc), C.A. 75, 108505f (1971). Sepn from racemate: Vogler, Baumgartner, *Helv. Chim. Acta* 35, 1776

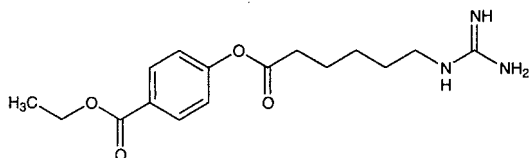
4319. Gabapentin. [60142-96-3] 1-(Aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid; CI-945; G6-3450; GOE-3450; Neurontin. C₉H₁₇NO₂; mol wt 171.24. C 63.13%, H 10.01%, N 8.18%, O 18.69%. Calcium channel ligand structurally related to γ -aminobutyric acid (GABA), *q.v.*, designed to cross the blood brain barrier. Prepn: G. Satzinger *et al.*, DE 2460891 (1976 to Gödecke); *idem*, US 4024175 (1977 to Warner-Lambert). Pharmacokinetics and metabolism: K.-O. Vollmer *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 36, 830 (1986). Clinical pharmacology: B. Saletu *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24, 362 (1986). GC determn in biological fluids: W. D. Hooper *et al.*, *J. Chromatogr.* 529, 167 (1990). Clinical trial in treatment of pain in diabetic neuropathy: M. Backonja *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* 280, 1831 (1998); in treatment of postherpetic neuralgia: M. Rowbotham *et al.*, *ibid.* 1837. Review of pharmacology and clinical trials in epilepsy: B. Schmidt in *Antiepileptic Drugs*, R. H. Levy *et al.*, Eds. (Raven Press, New York, 3rd ed., 1989) pp 925-935; K. L. Goa, E. M. Sorkin, *Drugs* 46, 409-427 (1993); of pharmacology and use in pain management: M. A. Rose, P. C. A. Kam, *Anaesthesia* 57, 451-462 (2002); of interactions with voltage-gated calcium channels: K. G. Sutton, T. P. Snutch, *Drug Dev. Res.* 54, 167-172 (2002).



Crystals from ethanol/ether, mp 162-166° (Satzinger); also reported as mp 165-167° (Schmidt). pK_{a1} (25°) 3.68; pK_{a2} 10.70. Isoelectric point 7.14. Partition coefficient (octanol/buffer): 0.075 (pH 7.4). Solubility in water at pH 7.4 exceeds 10%.

THERAP CAT: Anticonvulsant; analgesic.

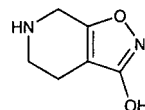
4320. Gabexate. [39492-01-8] 4-[[6-[(Aminoiminomethyl)amino]-1-oxohexyl]oxy]benzoic acid ethyl ester; *p*-hydroxybenzoic acid ethyl ester 6-guanidinohexanoate; *p*-carboxyphenyl ϵ -guanidinocaproate. C₁₆H₂₃N₃O₄; mol wt 321.37. C 59.80%, H 7.21%, N 13.08%, O 19.91%. Non-peptide proteolytic enzyme inhibitor which also inhibits the hydrolytic effects of thrombin, plasmin, and kallikrein, trypsin but not chymotrypsin; *cf.* aprotinin. Prepn as the *p*-toluenesulfonate salt: S. Fujii, T. Watanabe, DE 2050484; *idem*, US 3751447 (1971, 1973 both to Ono). Enzyme inhibition: M. Muramatsu, S. Fujii, *Biochim. Biophys. Acta* 268, 221 (1972); S. Tamura *et al.*, *ibid.* 484, 417 (1977). Pharmacology: T. Okegawa *et al.*, *Nippon Yakurigaku Zasshi* 71, 71 (1975), C.A. 84, 218m (1976). Metabolism: M. Sugiyama *et al.*, *Oyo Yakuri* 9, 733 (1975), C.A. 83, 188145s (1975). Metabolism of inhibitory effect on platelet aggregation: G. Kosaki *et al.*, *Thromb. Res.* 20, 587 (1980). Beneficial action in traumatic shock: A. M. Lefer *et al.*, *IRCS Med. Sci. Libr. Compend.* 8, 278 (1980); in exptl acute pancreatitis: J. R. Wisner *et al.*, *Pancreas* 2, 181 (1987). Comparative clinical study in acute pancreatitis: N. Tanaka *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 120, 367 (1979). Teratology and toxicity study: T. Fujita *et al.*, *Oyo Yakuri* 9, 743 (1975), C.A. 83, 188322x (1975).



Methanesulfonate. [56974-61-9] Gabexate mesylate; FOY; Megacert. C₁₆H₂₃N₃O₄·CH₃SO₃H; mol wt 417.48. White crystals. Sol in water, ethanol, chloroform. Slightly sol in acetone. Practically insol in ether. pH of soln (1:100): 4.0-5.0. LD₅₀ in mice (mg/kg): 8000 orally; 4700 s.c.; 25 i.v. (Fujita).

THERAP CAT: Enzyme inhibitor (proteinase).

4321. Gaboxadol. [64603-91-4] 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one; 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol; THIP; Lu-02-030; MK-0928. C₆H₈N₂O₂; mol wt 140.14. C 51.42%, H 5.75%, N 19.99%, O 22.83%. Selective extrasynaptic GABA agonist (SEGA); structural analog of muscimol, *q.v.* Prepn: P. Krogsgaard-Larsen, *Acta Chem. Scand. B* 31, 584 (1977); *idem*, EP 167; *idem*, US 4278676 (1979, 1981 both to H. Lundbeck & Co.). GABA agonist effects: *idem et al.*, *Nature* 268, 53 (1977). ³H-THIP binding study: E. Falch, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Neurochem.* 38, 1123 (1982). HPLC determn: S. M. Madsen, *J. Chromatogr.* 238, 509 (1982). Pharmacokinetics: *idem et al.*, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 53, 353 (1983). Pharmacodynamics and potential therapeutic uses: A. V. Christensen *et al.*, *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* 4, 145 (1982). Clinical effects on nocturnal sleep and hormone secretion: M. Lancel *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 281, E130 (2001); on night sleep and cognitive performance: S. Mathias *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 30, 833 (2005). Review of clinical development: R. Huckle, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 5, 766-773 (2004).



Colorless cryst, mp 242-244° (dec). uv max (methanol): 212 nm (log ϵ 3.64). pK_a (water, 25°): 4.44 $\pm$ 0.03; 8.48 $\pm$ 0.04.

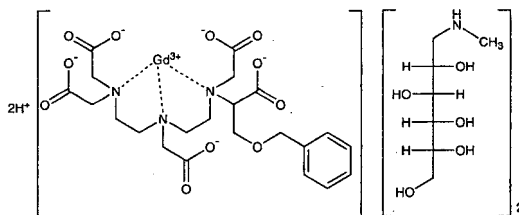
Hydrobromide. [65202-63-3] C₆H₈N₂O₂·HBr. Faintly reddish cryst from methanol-ether, mp 162-163° (dec). LD₅₀ in mice (mg/kg): 80 i.v., 145 i.p.; >320 orally (U.S. patent).

Hydrochloride. [85118-33-8] C₆H₈N₂O₂·HCl; mol wt 176.60.

USE: As a molecular probe to study GABA receptors.

THERAP CAT: Sedative, hypnotic.

4322. Gadobenate Dimeglumine. [127000-20-8] 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol [4-(carboxy- κ O)-5,8,11-tris(carboxy- κ O)methyl]-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato(5-)- κ N⁵, κ N⁸, κ N¹¹, κ O¹³]gadolinium(2-); (2:1); gadolinium benzyloxypropionictetraacetate dimeglumine; Gd-BOPTA/Dimeg; B-19036/7; MultiHance. C₃₆H₆₂GdN₅O₂₁; mol wt 1058.15. C 40.86%, H 5.91%, Gd 14.86%, N 6.62%, O 31.75%. Intravascular paramagnetic MRI contrast agent. Prepn: E. Felder *et al.*, EP 230893; *idem*, US 4916246 (1987, 1990 both to Bracco); F. Ungerer *et al.*, *Inorg. Chem.* 34, 633 (1995). HPLC determn in biological samples: T. Arboght *et al.*, *J. Chromatogr. B* 713, 415 (1998). Physicochemical properties: C. de Haen *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 23, Suppl. 1, S161 (1999). Pharmacology: P. Tirone *et al.*, *ibid.* S195. Pharmacokinetics: V. Lorusso *et al.*, *ibid.* S181. Toxicology: A. Morisetti *et al.*, *ibid.* S207. Clinical study in MRI of liver lesions: J. Petersein *et al.*, *Radiology* 215, 727 (2000). Review of clinical studies: B. Hamm *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 23, Suppl. 1, S53-S60 (1999).



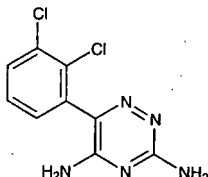
Hygroscopic powder. mp 124°. Freely sol in water, sol in methanol. Practically insol in *n*-butanol, *n*-octanol, chloroform. Abs max 257.8 nm (ϵ 203). [α]_D²⁰ -26.9° (c = 1.45 in water). Prepd as 0.5*M* soln, osmolality (37°) 1.97 mol/kg. *d*₄²⁰ 1.22. Viscosity (mPa.s): 9.2 (20°), 5.3 (37°). LD₅₀ i.v. in mice (mmol/kg): 5.7 (at 1 mL/min), 7.9 (at 0.2 mL/min); LD₅₀ i.v. in rats (mmol/kg): 6.6 (at 6 mL/min), 9.2 (at 1 mL/min) (Morisetti).

THERAP CAT: Diagnostic aid (MRI contrast agent).

4323. Gadobutrol. [138071-82-6] [10-[2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)-*N*¹,*N*⁴,*N*⁷,*N*¹⁰,*O*¹,*O*⁴,*O*⁷]gadolinium; Gd-DO3A-bu-

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

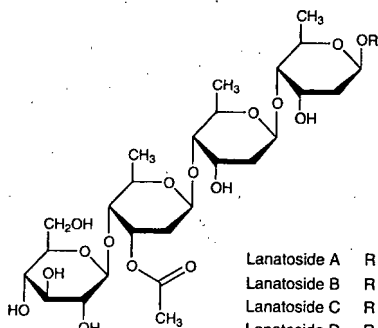
5353. Lamotrigine. [84057-84-1] 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine; 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine; LTG; BW-430C; Lamictal. $C_9H_7Cl_2N_5$; mol wt 256.09. C 42.21%, H 2.76%, Cl 27.69%, N 27.35%. Prepn: M. G. Baxter *et al.*, EP 21121 (1981 to Wellcome Foundation); D.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



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

THERAP CAT: Anticonvulsant. In treatment of bipolar depression.

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



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

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

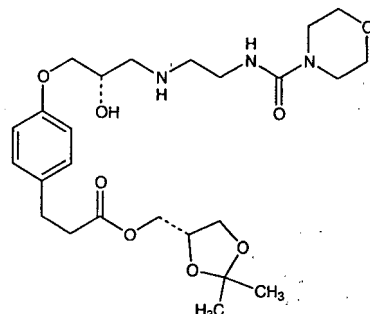
Lanatoside B. [17575-21-2] (3β,5β,16β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14,16-dihydroxycard-20(22)-enolide; digitoxigenin B. $C_{49}H_{76}O_{20}$; mol wt 985.12. Long,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

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

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

THERAP CAT: Cardiotoxic.

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



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

THERAP CAT: Antiarrhythmic.

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

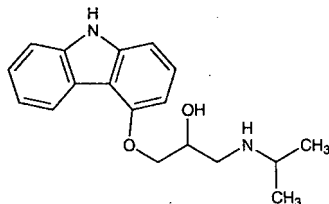
(1971). Review: Arctander, *Perfume and Flavor Materials of Natural Origin* (S. Arctander, Elizabeth, N.J., 1960) pp 124-125; of medicinal uses: N. G. Bisset, M. Wichtl, *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, English Ed. (CRC Press, Boca Raton, 1994) pp 128-129.

Volatile oil. [8000-42-8] Oil of caraway. *Constit.* 53-63% carvone (by vol), *d*-limonene. Colorless or pale yellow liq; darkens and thickens with age. d_{25}^{25} 0.900-0.910. α_D^{25} +70 to +80°. n_D^{20} 1.484-1.488. Almost insol in water. Sol in 8 vols 80% or in 1 vol 90% alcohol. *Keep well closed, cool, and protected from light.*

USE: Pharmaceutic aid (flavor). In manuf liqueurs and perfuming soaps; as a spice in baking.

THERAP CAT: Carminative.

1778. Carazolol. [57775-29-8] 1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-[(1-methylethylamino)-2-propanol]; BM-51052; Conduction; Suacron. $C_{18}H_{22}N_2O_2$; mol wt 298.38. C 72.46%, H 7.43%, N 9.39%, O 10.72%. β -Adrenergic blocker. Prepn: H. Leinert *et al.*, *DE 2240599* (1974 to Boehringer, Mann.), *C.A.* 80, 133455a (1974). Comparative study of cardiac action: W. Bartsch *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 27, 1022 (1977). Initial clinico-pharmacological study: E. Chorianopoulos *et al.*, *HerzKreislauf* 9, 965 (1977), *C.A.* 88, 164460t (1978). Receptor binding studies: G. Kaiser *et al.*, *Arch. Pharmacol.* 305, 41 (1978); R. B. Innis *et al.*, *Life Sci.* 24, 2255 (1979). Use in treatment of stress syndrome in pigs: G. Ballarini, F. Guizzardi, *Tieraerzt. Umsch.* 36, 171 (1981).

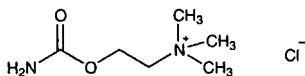


Hydrochloride. $C_{18}H_{22}ClN_2O_2$. Crystals, mp 234-235°.

THERAP CAT: Antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic.

THERAP CAT (VET): Treatment of stress in pigs.

1779. Carbachol. [51-83-2] 2-[(Aminocarbonyl)oxy]-*N,N,N*-trimethylethanaminium chloride; (2-hydroxyethyl)trimethyl ammonium chloride carbamate; choline chloride carbamate; carbamylcholine chloride; carbocholine; Doryl; Isopto Carbachol; Jestril; Miostat. $C_6H_{15}ClN_2O_2$; mol wt 182.65. C 39.45%, H 8.28%, Cl 19.41%, N 15.34%, O 17.52%. Parasympathomimetic. Prepn: O. Dalmer, C. Diehl, *DE 539329* (1930 to E. Merck); *eidem*, *US 1894162* (1933); Kreitmair, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 164, 346 (1932); R. D. Haworth *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1947, 176. Toxicity: Molitor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 58, 337 (1936). Evaluation in bronchoprovocation test for asthma: G. Rosati *et al.*, *Eur. J. Respir. Dis.* 64, Suppl. 128, 417 (1983). Clinical effect on post-surgical intraocular pressure: R. S. Ruiz *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.* 107, 7 (1989).



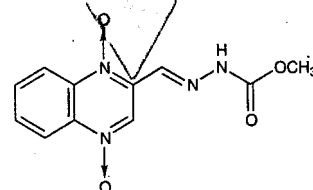
Prismatic crystals from alcohol-ether, mp 207° (Haworth); also reported as mp 204-205° (Kreitmair). Hygroscopic. Odorless or slight amine-like odor. One gram dissolves in 1 ml water, 50 ml alcohol. Practically insol in chloroform, ether. LD_{50} in mice (mg/kg): 15 orally, 0.3 i.v. (Molitor).

THERAP CAT: Cholinergic; miotic.

THERAP CAT (VET): Cholinergic; miotic.

1780. Carbadox. [6804-07-5] (2-Quinoxalinylmethylene)-hydrazinecarboxylic acid methyl ester *N,N'*-dioxide; 3-(2-quinoxalinylmethylene)carbamic acid methyl ester *N,N'*-dioxide; methyl 3-(2-quinoxalinylmethylene)carbazate *N',N'*-dioxide; 2-formylquinoxaline-1,4-dioxide carbomethoxyhydrazone; GS-6244; Fortigro; Mecadox. $C_{11}H_{10}N_4O_4$; mol wt 262.22. C 50.38%, H 3.84%, N 21.37%, O 24.41%. Prepn: Johnston, *BE 669353*; *idem*, *US 3371090*; *US 3433871* (1964, 1968, 1969, all to Pfizer). Animal

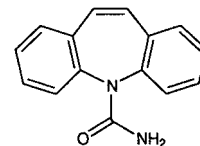
studies: Thrasher *et al.*, *J. Anim. Sci.* 26, 911 (1967); Komegay *et al.*, *ibid.* 27, 1134 (1968).



Minute yellow crystals, mp 239.5-240°. uv max (water): 236, 251, 303, 366, 373 nm (ϵ 11000, 10900, 36400, 16100, 16200). Practically insol in water.

THERAP CAT (VET): Antimicrobial.

1781. Carbamazepine. [298-46-4] 5*H*-Dibenz[*b,f*]azepine-5-carboxamide; 5-carbamoyl-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine; G-32883; Biston; Calepsin; Carbatrol; Epitol; Finlepsin; Sirtal; Stazepine; Tegretol; Telesmin; Timonil. $C_{15}H_{12}N_2O$; mol wt 236.27. C 76.25%, H 5.12%, N 11.86%, O 6.77%. Prepn: W. Schindler, *US 2948718* (1960 to Geigy). Toxicity: E. G. Stenger, F. C. Roulet, *Med. Exp.* 11, 191 (1964). Review of GLC methods, pharmacokinetics and metabolism: S. Pynnönen, *Ther. Drug Monit.* 1, 409-431 (1979). Comprehensive description: H. Y. Aboul-Enein, A. A. Al-Badr, *Anal. Profiles Drug Subs.* 9, 87-106 (1980). Review of clinical use in pediatric seizures: J. T. Gilman, *DICP Ann. Pharmacother.* 25, 1109-1112 (1991); in trigeminal neuralgia: A. Sidebottom, S. Maxwell, *J. Clin. Pharm. Ther.* 20, 31-35 (1995).



Crystals from abs ethanol + benzene, mp 190-193°. Sol in alcohol, acetone, propylene glycol. Practically insol in water. LD_{50} orally in mice, rats: 3750, 4025 mg/kg (Stenger, Roulet).

THERAP CAT: Anticonvulsant. In treatment of pain associated with trigeminal neuralgia.

1782. Carbamide Peroxide. [124-43-6] Urea compd with hydrogen peroxide (1:1); urea hydrogen peroxide; Debrox; Exterol; Gly-Oxide; Hyperol; Ortizon (obsolete). $CH_6N_2O_3$; mol wt 94.07. C 12.77%, H 6.43%, N 29.78%, O 51.02%. $CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$. Prepn: GB 1555 (1911 to Bayer); M. Strauss, *Chem. Zentralbl.* 11, 820 (1913). Use for prepn of H_2O_2 : J. Milbauer, *Chem. Ztg.* 35, 871 (1911), *C.A.* 5, 3391 (1911). Clinical trial in aphthous stomatitis: M. F. Miller, N. W. Chilton, *Pharmacol. Ther. Dent.* 5, 55 (1980); as cerumenolytic: S. Fahmy, M. Whitefield, *Br. J. Clin. Pract.* 36, 197 (1982); as dental bleach: V. B. Haywood *et al.*, *J. Am. Dent. Assoc.* 125, 1219 (1994).

White crystals or cryst powder. Dec in air into urea, oxygen, and water. Sol in 2.5 parts water; partly dec by alcohol and ether into H_2O_2 and urea.

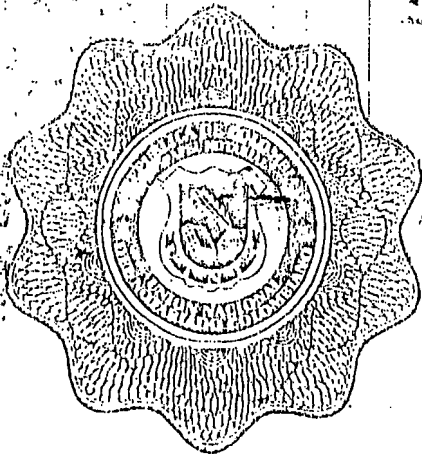
USE: For extemporaneous prepn of H_2O_2 .

THERAP CAT: Antiseptic; cerumenolytic; dental bleach.

1783. Carbamyl Chloride. [463-72-9] Carbamic chloride; chloroformamide. CH_2ClNO ; mol wt 79.49. C 15.11%, H 2.54%, Cl 44.60%, N 17.62%, O 20.13%. H_2NCOCl . Prepd by passing HCl gas over heated cyanuric acid: Gattermann, Rossolym, *Ber.* 23, 1190 (1890); Gattermann, *Ber.* 32, 1117 (1899). From ammonia and phosgene at 400°: Rupe, Labhard, *Ber.* 33, 236 (1900), *cf.* Gattermann, *Ann.* 244, 30 (1888).

Liquid. Acrid, offensive odor. Has been obtained cryst, mp about 50°, bp 61-62° (decompn). Reacts violently on contact with water, forming ammonium chloride and carbon dioxide. During storage it gives off HCl and slowly changes to cyanuric acid.

1784. Carbanilic Acid. [501-82-6] Phenylcarbamic acid; *N*-carboxyaniline. $C_7H_7NO_2$; mol wt 137.14. C 61.31%, H 5.14%, N 10.21%, O 23.33%. $C_6H_5NHCOOH$. Known only by its derivatives (esters, etc.).



110419
AA 8569987

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

DE AGOSTO - - - - -
DEL DOS MIL DOS (2002). - - - - -
ACTOS: PODER GENERAL. - - - - -
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE
REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - - - -
A: TITO NOE PARRA MURILLO. - - - - -
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES
(33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA
QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS: - - - - -
COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado
de ciudadanía número 17.125.000
manifestó: - - - - -
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal
Legal en nombre y representación de la sociedad comercial organizada y existente conforme a
las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali, constituida mediante escritura
pública número mil cuatrocientos cuarenta y cuatro (1434) de la Notaria Cuarenta y nueve (49) 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

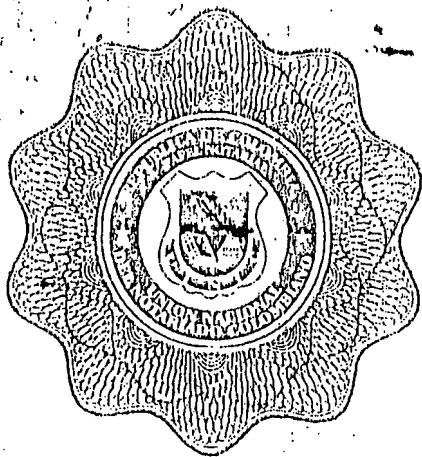
REPUBLICA DE COLOMBIA
RAMON ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIA 35 BOGOTA D.C.
03 MAY 2012
DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL DOCUMENTO
QUE HA TENIDO EN LA ACTA
RAMON ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIA 35 BOGOTA D.C.
102451531

16

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

a) En cuanto a marcas, lemas, enseñas comerciales, depósito de nombres comerciales, diseños industriales, modelos de utilidad, patentes de invención, derechos de autor para que solicite su registro o depósito, lleve los procesos respectivos hasta su culminación, haga, doy fe que esta fotocopia coincide con el documento que he tenido a la vista, trasposos, 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

AA 8569988



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

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

b) Para que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C. y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo puedan

sustituir este mandato, transcribir los hechos, admitir los hechos, cancelar, recibir, transcribir los actos de agentes oficiales, tramitar ante la Superintendencia y Comercio, los Tribunales Contenciosos Administrativos, Consejos de Estado, y jurisdicción penal, civil y comercial.

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

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

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

DERECHOS NOTARIALES: \$46.800.00

SEGUN

RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. N°.

TEL. N°.

LAFRANCOL S.A.

NIT.-

REPÚBLICA DE COLOMBIA

RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ

NOTARIA 75-BOGOTÁ D.C.

S.P. ALQUILA

1.027.815.214 (C.R.)

108 MAY 2012

DIANA BEATRIZ LOPEZ

DOY FE QUE ESTA FOTOCOPIA

NOTARIA TREINTA DE COPIAS DOCUMENTO

QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTÁ D.C.

Artículo 79 del Decreto 960 de 1976 en

hojas útiles con destino a

DERECHOS: Dcto. 1772/79

Notaría de Bogotá D. C.

20 ENE. 2004

REPÚBLICA DE COLOMBIA

33 * 33

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA



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

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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



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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

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

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

CERTIFICA

ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD.

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

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

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

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

REPRESENTACIÓN LEGAL: ADMINISTRACIÓN.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

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

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

CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
ROBERTO MAURICE VENTURA CRISPINO

~~C.C.9086003~~

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

CERTIFICA

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

FUE(ON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

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

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTES

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

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

FUE(ON) NOMBRADO(S):

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

CERTIFICA

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



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

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

CERTIFICA

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

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

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

CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT: 890301463-8
DOMICILIO: CALI VALLE
NACIONALIDAD: COLOMBIANA
ACTIVIDAD: LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES.
PRESUPUESTO DE CONTROL: POSEE PARTICIPACIÓN ACCIONARIA MAYOR AL 50% A PARTIR DEL 10 DE NOVIEMBRE DE 2009.

CERTIFICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT. 890301463-8
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA

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

SUBORDINADA
AMERICAN GENERICS S A S
NIT. 800223214-9
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA
LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.
NIT. 815003912-2
DOMICILIO:PALMIRA VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES CONSISTEN EN LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASÍ COMO DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACENAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA.

SUBORDINADA



LAFRANCOL PERÚ S.A
DOMICILIO:LIMA
NACIONALIDAD:PERU
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA
LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.
NIT. 800097402-6
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA
LAFRANCOL (USA) CORP
DOMICILIO:ESTADOS UNIDOS
NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.
ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA
GAMAR SOCIEDAD S A S EN LIQUIDACION
NIT. 890312050-7
DOMICILIO:CALI VALLE
NACIONALIDAD:COLOMBIA
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, 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.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

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

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

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

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

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

CERTIFICA

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

UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2012

CERTIFICA

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

CERTIFICA

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

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

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

DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE ABRIL DEL AÑO 2012 HORA: 03:43:25 PM



20120246505-PRI

LUNES 16 ABRIL 2012 03:43:49 PM

/ Pag.11 - 11



EL SECRETARIO

[Handwritten signature]
ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE

