



No. 08-054911-00003-0000

Fecha 2009-11-28 16:21:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR  
Tra. 11 PATENTE/II Ene 378 FASENACIONALI  
Art 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 38

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION  
2000-12**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>OPOSICION A:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invencion                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> Marca Colectiva                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Marca de Certificación                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> Diseño Industrial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Lema Comercial                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> Esquema de Trazado para Circuitos Integrados                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| Marcas de Productos o Servicios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>SOLICITUD PUBLICADA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Número del expediente: 08 054.911<br>Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.<br>Apoderado J. IAN RAISBECK.<br>Titulo de la nueva creación o denominación del signo:<br>"PRODROGAS DE SULFONATO DE SULFAMOILO."<br>GACETA No. 607 de 31 de Agosto de 2009, No. de Publicación 539. |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>OPOSICION PRESENTADA POR:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>OPOSITOR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nombre: Lafrancol S.A.<br>Dirección: Carrera 1 No. 46-84<br>Teléfono: (092) 449.30.51<br>Fax:<br>Domicilio: Cali - Valle                                                                                                                                                                         | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input checked="" type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: 890 301 463 -8                    |
| <b>REPRESENTANTE O APODERADO (74)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nombre: José Luis Reyes Villamizar<br>Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205<br>Teléfono: 621.26.31<br>E-mail: info@reyes-abogados.com<br>Fax: 621.25.42<br>Domicilio: Bogotá, D.C.                                                                                                               | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: 79'152.473 de Usaquén<br>TP 44655 |
| <b>4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Causal:</b> Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Titulo II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 16, 18 ( una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia) . |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Justificación:</b> VER ANEXO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |

5 Comprobante de pago No 09-89.166 (Oposición) Fecha No. 26.4.2009  
(Prórroga) Fecha \_\_\_\_\_

6 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

C.C.No. 79.152.473 T.P. No. 44655

# REYES & REYES

A B O G A D O S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 08 054.911 ✓

TÍTULO SOLICITADO: PRODROGAS DE SULFONATO DE SULFAMOILO.

PUBLICACIÓN: Gaceta 607 de 31 de Agosto de 2009, N° de publicación 539.

PRIORIDAD: DE 10 2005 057408.4 de 30/11/2005.

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT.

APODERADO: J. IAN RAISBECK.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICION

✓  
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A., LAFRANCOL S.A., en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

## I. PETICIÓN

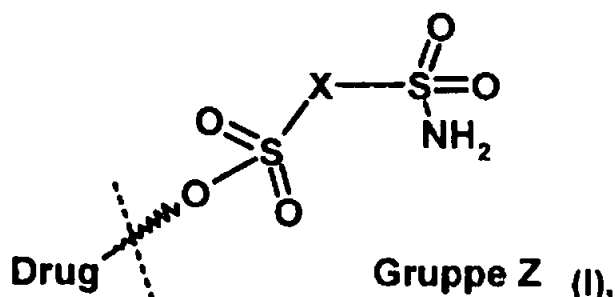
Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 08 054.911, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer 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 injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

## III. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite **08 054.911** que se refiere a la obtención de prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de formula general I:



en donde **Drug** es un ingrediente activo para su uso farmacéutico que puede formar un sulfonato con un grupo OH, tal como esteroides, agentes antimaláricos, nucleósidos, o isoflavonoides; no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, y estando ante una revelación textual del uso de los compuestos reivindicados por la solicitud colombiana en trámite en el tratamiento de diversos tipos de trastornos, específicamente en las reivindicaciones 7, 8 y 13 a 19, es necesario recordar que la reivindicación de USOS es inaceptable a la luz de la Decisión 486.

En efecto, a la luz de la normativa subregional resulta inaceptable pretender atribuirse exclusiva sobre un "Uso", categoría no incluida en el concepto de "Productos o Procedimientos" que establece el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, además, en consonancia con la reiterada interpretación de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito hacer notar, además, que aún si los usos o métodos terapéuticos fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Cabe entonces anotar que el último resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

En un segundo aspecto, y esta vez refiriéndonos a la falta de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que el término "profármaco" (prodrug) fue introducido por Albert en 1958<sup>1</sup> para designar a derivados biorreversibles del fármaco original, que experimentan una biotransformación (por alguna vía metabólica dentro del organismo) antes de originar la esperada respuesta terapéutica. En general, se reconoce que el profármaco no es activo "per se", sino que se activa en el organismo como resultado de un proceso metabólico en el que se regenera el producto de partida. Entre los objetivos que tienen este tipo de derivados algunos de los más comunes pueden ser:

- ❖ Enmascarar características organolépticas desagradables.
- ❖ Dar estabilidad en medio acuoso.
- ❖ Posibilitar otras vías de administración.
- ❖ Lograr sinergia farmacodinámica.
- ❖ Disminuir efectos adversos.
- ❖ Exaltar la absorción.
- ❖ Aumento de biodisponibilidad por disminución de efecto de Primer paso.
- ❖ Modular la absorción sin afectar a la biodisponibilidad.

---

<sup>1</sup> ALBERT A. *Chemical aspects of selective toxicity*. Nature 182, 421 (1958)

Así mismo se reconoce en el estado de la técnica que sustancias de baja solubilidad, como pueden ser corticosteroides de síntesis, barbitúricos e hidantoinas, se pueden formular para administración intramuscular o endovenosa recurriendo a cosolventes, como el propilenglicol, o elevación del pH del medio. **Si la molécula tiene una función alcohol, se puede esterificar con un ácido polibásico y salificar las funciones libres, lo que permite su disolución en agua y administración directa**<sup>2</sup>. Tal ocurre con hemisuccinatos y fosfatos de cloranfenicol **o corticoesteroides** que, en virtud de la hidrólisis que experimentan por la acción de las esterasas plasmáticas, liberan el componente activo, ya que la modificación introducida en la molécula tiene carácter biorreversibles.

Como se puede apreciar, la solicitud colombiana en trámite aplica una estrategia farmacéutica descrita con anterioridad en el estado de la técnica, en donde además, el proceso mediante el cual se obtienen dichos profármacos carece también de nivel inventivo, puesto que se resume a una simple reacción de esterificación en medio básico, en donde intervienen los grupos sulfónicos del denominado GRUPO Z del compuesto derivado de fórmula I y el grupo hidroxilo del fármaco sobre el cual se piensa hacer esta esterificación. Esto se hace plenamente evidente en las reivindicaciones 20 y 21, en donde se hace mención explícita de la reacción entre un grupo hidroxilo disponible de los fármacos, con ácido disulfónico, en presencia de una base, ya sea con un haluro de ácido sulfamoiilsulfónico o con un cloruro de ácido disulfónico.

En otras palabras lo contenido en el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana carece de nivel inventivo porque la formación de un profármaco para cualquier principio activo, es una práctica común en la industria farmacéutica, y cualquier persona medianamente versada en la materia esta en capacidad de deducir y obtener profármacos, a través de la aplicación de los ensayos de preformulación y formulación adecuados al caso

Para finalizar esta idea, es importante indicar que la búsqueda de un profármaco siempre debe estar sustentada en una necesidad técnica o biofarmacéutica real, y por lo tanto las características de los profármacos que se reivindican en cualquier solicitud que pretende acceder al privilegio de patente de invención, deben estar

---

<sup>2</sup> [http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/arancibiaa03/01g.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/arancibiaa03/01g.html)

respaldadas de manera suficiente por la información provista en la memoria descriptiva de dicha solicitud. En esta memoria descriptiva se debe exponer evidencia clínica suficiente que sustente con veracidad que dichos profármacos cumplen con sus condiciones farmacológicas mínimas inherentes, tales como ser inactivos o menos activos que el fármaco que será liberado en el organismo y que la regeneración de dicho fármaco en el organismo asegura niveles terapéuticamente eficaces del mismo; todo lo cual se encuentra ausente en el caso de la solicitud colombiana en cuestión, lo cual, y llamo la atención especialmente sobre este punto, podría verse como una simple estrategia del solicitante para encubrir la intención de atribuirse exclusividad sobre principios activos ya reconocidos con anterioridad en el estado de la técnica.

En complemento a lo anterior, y nuevamente acerca de la ausencia de nivel inventivo de los profármacos reivindicados en la solicitud colombiana en trámite, existe documentación que pone en evidencia la anterioridad de el procedimiento o estrategia sintética a través de la cual se obtienen los profármacos en cuestión, veamos:

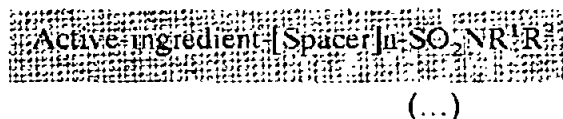
La patente americana US 2004/0014781 publicada el 22 de enero de 2004 y titulada "COMPOUNDS WITH SULPHONAMIDE GROUP AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS" revela:

The invention relates to compounds which, acting as a ~~prodrug and/or support~~, enable an active agent to be taken up by the erythrocytes and/or an active agent to bind to the erythrocytes. The uptake of these compounds by and/or the binding thereof to the erythrocytes is made possible by a group of formula  $-\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ , wherein R1 and R2, independently of each other, mean a hydrogen atom, an acyl group, an alkyl group, a cycloalkyl group, an aryl group, a cyano group or a hydroxy group. The inventive prodrugs enable active agents such as endogenic substances, natural substances and synthetic substances with therapeutically useful properties which have a high "first path" effect, to be administered orally effectively or significantly improve the oral activity thereof.

(...)

[0014] Basically, the compounds are compounds that exert their action in the erythrocytes. The compounds and/or the active ingredient contained in the compounds in this case preferably prevent the parasitic attack of the erythrocytes that is an essential aspect of the disease, for example, in malaria.

[0015] The compounds preferably have the following structure:



[0017] If the compounds act as a prodrug, the therapeutically desirable action is obtained by release, especially hydrolytic cleavage, of the active ingredient that is contained in the product and/or its metabolites. For J995, it was found that this compound is stable in the erythrocytes, and the release of the active ingredient from the prodrug is carried out only in the plasma or in tissues.

[0018] If  $n$  is 0, the functional group is preferably

[0019] a group  $-\text{OH}$ , which forms a group  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,

(...)

10. Compound according to claim 9, whereby the active ingredient is an anti-malaria agent, such as arteether, artemether, artesunate, chloroquine, pamaquine, primaquine, pyrethamine, mefloquine, proguanil, cinchonidine, cinchonine, hydroxychloroquine, pamaquine, primaquine, pyrimethamine, quinine or a quinine derivative, such as quinine-bisulfate, quinine-carbonate, quinine-dihydrobromide, quinine-dihydro chloride, quinine-ethylcarbonate, quinine-formate, quinine-gluconate, quinine-hydroiodide, quinine-hydrochloride, quinine-salicylate or quinine-sulfate.

(...)

20. Compound according to one of claims 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 and/or 20, whereby the active ingredient is selected from androgens, anabolic agents, anti androgens, estrogens, gestagens glucocorticoids, amoebicides; anti-diuretic agents, antigonatropines, ulcer therapeutic agents, neuropharmaceutical agents, dopamine receptor antagonists, dopamine, apomorphine, melatonin and peptides, such as GnRH, and other hypothalamic, regulatory active peptides.

21. Compound according to claim 20, whereby the active ingredient is an androgen, and the functional group is the 17-hydroxy group or the 3-carbonyl group of the androgen.

22. Compound according to claim 21, whereby the androgen is testosterone.

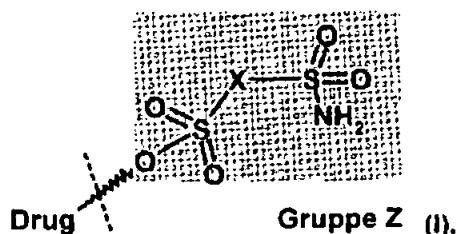
23. Compound according to claim 20, whereby the active ingredient is an estrogen, and the functional group is a 3-, 16- or 17-hydroxy group or 17-carbonyl group.

24. Compound according to claim 23, whereby the active ingredient is selected from estradiol, estriol or estrone.

25. Compound according to claim 20, whereby the active ingredient is a gestagen, and the functional group is a 17-hydroxy group or a 3-carbonyl group.

26. Compound according to claim 25, whereby the active ingredient is selected from norethisterone, dienogest, drospirenone or levonorgestrel.

Como se puede apreciar en esta anterioridad ya se han obtenido profármacos del mismo tipo de compuestos terapéuticos a través de la sustitución con compuestos estrechamente relacionados al indicado como GRUPO Z en la solicitud colombiana en trámite:



(Solicitud colombiana 08 054.911)



(Patente americana US 2004/0014781)

En especial cuando n es 0 para [Spacer] y el sustituyente en el ingrediente activo (Drug) corresponde a un grupo hidroxilo. Si bien es cierto que el grupo sustituyente que se une al compuesto activo pasar a formar los profármacos no es el mismo, ambos comparten una serie de características esenciales tales como entrar a formar un sulfonato con un grupo hidroxilo del compuesto activo, se prefiere la formación de profármacos de compuestos antimaláricos o útiles en la prevención de un ataque parasítico de eritrocitos y el efecto terapéuticamente

deseado de estos compuestos tiene lugar mediante la liberación, especialmente por clivaje hidrolítico, del ingrediente activo contenido en el profármaco. Estas coincidencias no solo afectan en general el nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, sino que afectan la novedad del contenido específico de las reivindicaciones 1, 2, 6, 7 y 8, en donde se mencionan estos aspectos en común.

Para finalizar es imprescindible resaltar la ambigüedad de los términos que se manejan dentro de algunas reivindicaciones de la solicitud en trámite. Específicamente nos referimos al término “prodroga” que aparece en las reivindicaciones 1 a 5 y 20 y al término “DROGA” que aparece en la figura que describe la fórmula I de la reivindicación 1, las reivindicaciones 2, y 20. Como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, el término Droga hace referencia a las materias primas de origen biológico o mineral que se utilizan, ya sea de manera directa o indirecta, para la elaboración de medicamentos. La composición química de la droga brinda una acción farmacológica que resulta útil para la terapia. En otras palabras una droga es toda materia prima de origen biológico o mineral que directa o indirectamente sirve para la elaboración de medicamentos, siendo el principio activo (o ingrediente activo) la sustancia responsable de la actividad farmacológica dentro la droga. Así mismo el principio activo o ingrediente activo es aquella sustancia con actividad farmacológica contenida dentro del material biológico o mineral del cual proviene la droga. Una vez purificado y/o modificado químicamente, al principio activo se le denomina fármaco.

En este sentido, tanto el término “Droga” y “prodroga” que se utilizan en la solicitud colombiana en trámite generan confusión e inexactitud en el contenido de lo reivindicado, puesto que cuando utiliza estos términos en la reivindicación 1, esta se refiere a una materia prima de origen biológico o mineral, pero cuando utiliza por ejemplo en la reivindicación 6 el término “ingrediente activo”, que como vimos, es la entidad responsable de la actividad farmacológica dentro de una droga, para referirse a los compuestos de las reivindicaciones 1, 3 y 4 (en donde habla de droga y prodroga) existe una incoherencia en el uso de los términos y lo que buscan definir, y siendo todas las reivindicaciones de dicha solicitud dependientes, no se puede definir finalmente la materia que se busca reivindicar. En otras palabras ¿Busca la solicitud colombiana reivindicar materias primas de origen biológico o mineral cuando habla de drogas y prodrogas? o ¿Busca dicha solicitud

reivindicar sustancias con efectos farmacológicos definidos cuando habla de ingrediente activo?

Al parecer el solicitante utiliza indistintamente estos términos para caracterizar los compuestos que menciona y para designarles una utilidad terapéutica, debido a la traducción literal del término inglés “drug”, el cual no hace distinciones entre ellos en ese idioma. Sin embargo, y como lo exige la Decisión 486 de 2000 en su artículo 30 *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.(...)”* y puesto que estos conceptos técnicos no están claros para el solicitante, esta ambigüedad en el uso de los términos durante todo el capítulo reivindicatorio, incumple con el requisito de claridad que la Decisión 486 le obliga a tener.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar porque incurre en una improcedencia directa de patentabilidad al reivindicar el uso de compuestos terapéuticos en el tratamiento de diversos trastornos, así como en su falta de claridad en el uso de términos técnicos para definir el contenido del capítulo reivindicatorio; y en segundo lugar porque carece tanto de novedad como de nivel inventivo al reivindicar profármacos de diversos compuestos, lo cuales no solo “per se” son una estrategia ampliamente reconocida y utilizada en el ámbito farmacéutico, sino que además el proceso y los compuestos involucrados en su obtención ya se habían descrito con anterioridad en el mismo estado de la técnica.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

#### **IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO**

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 30 de (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

## **VI. PRUEBAS**

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Copia de la página de Internet [http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/arancibiaa03/01g.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/arancibiaa03/01g.html)
- La patente americana US 2004/0014781 publicada el 22 de enero de 2004 y titulada "COMPOUNDS WITH SULPHONAMIDE GROUP AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS".

## **VII. ANEXOS**

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

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

## **VIII. NOTIFICACIONES**

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Lafrancol S.A., las recibirá en sus oficinas localizadas en la Carrera 1 N° 46-84 de Cali.

14

# **PROFÁRMACOS**

## **Conceptos, objetivos y fundamento teórico**

Rafael Cadorniga Carro 1a<sup>(\*)</sup>

### **INTRODUCCIÓN**

El término "profármaco" (prodrug) fue introducido por Albert en 1958 (1) para designar a derivados biorreversibles que experimentan una biotransformación antes de originar la esperada respuesta terapéutica. En general, el profármaco no es activo "per se", sino que se activa en el organismo como resultado de un proceso metabólico en el que se regenera el producto de partida. Esto justifica otra denominación, también frecuente, como es la de "derivados biorreversibles", ya que la activación es consecuencia de la reversibilidad de la modificación química introducida en el fármaco original (Fig. 1).

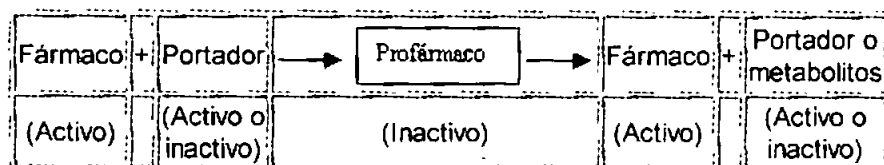


Figura 1

Es necesario diferenciar lo que se proyecta como profármaco de lo que resulta ser un precursor de un compuesto activo. La transformación "in vivo" de un compuesto activo en otro de análoga actividad no permite conferir al primero el carácter de profármaco, ya que no se da la condición de biorreversibilidad. Habrá que considerar el primero como un precursor y al segundo como su metabolito activo. Así, la fenilbutazona es un precursor de su p-OH derivado, al igual que los nor-derivados de las diazepinas N-metiladas son metabolitos de éstas, sin que en ninguno de los dos casos se dé la condición de biorreversibilidad.

En el diseño de un profármaco encontramos, habitualmente, un carácter de intencionalidad. Se proyecta, y se sintetiza, para modificar alguna cualidad poco deseable del fármaco desde el punto de vista de su formulación o absorción. Se puede argüir, y ello es cierto, que el Prontosil Rubrum es un profármaco de la sulfanilamida, aunque aquél no se sintetizó, tú formuló, con tal finalidad, cosa que, por otra parte, sería innecesaria en este caso concreto. Pero la activación biológica del Prontosil por la acción de una azo-reductasa, liberando sulfanilamida, le confiere "in vivo" la actividad de que carecía "in vitro". Es un ejemplo más, entre los citados por Stella (2) de profármaco "accidental", ya que la regeneración de la forma activa no responde a un objetivo premeditado.

### **Objetivos**

Una somera revisión de la literatura revela la multiplicidad de objetivos que pueden justificar el diseño y preparación de profármacos. Vamos a restringir nuestra relación y comentario a los que consideramos de mayor interés.

**1. Enmascarar características organolépticas desagradables.** La introducción de cadenas alquílicas de longitud variable en productos con caracteres organolépticos desagradables, o baja estabilidad en medio acuoso, ha supuesto una notable mejora en problemas de palatabilidad y estabilidad. Ello se logra merced a un descenso de la solubilidad, que alcanza valores inferiores a los de su umbral de percepción gustativa, ya que la modificación de la geometría molecular disminuye la interacción del producto con los receptores específicos de este tipo de respuesta.

Tal ocurre con el cloranfenicol y sus ésteres palmítico y esteárico, o con la lincomicina y clindamicina. Los 2-acil ésteres de la lincomicina, con longitud de cadena superior a C12, son prácticamente

15

insípidos. Los ésteres se hidrolizan por la acción de esterasas intestinales y el antibiótico (cloranfenicol o lincomicina) se absorben por idéntico mecanismo que si se hubiesen administrado no esterificados.

**2. Estabilidad en medio acuoso.** Un descenso de hidrosolubilidad lleva aparejada una mayor estabilidad en medio acuoso. En otras ocasiones, la formación de un producto de condensación le confiere mayor estabilidad al estado sólido sin afectar sustancialmente a la solubilidad. Tal es el caso de la Hetacilina, producto de condensación de la ampicilina con la acetona, estable al estado seco pero susceptible de hidrolizarse en medio acuoso para regenerar la ampicilina. El indanil-éster de la carbenicilina es una forma ácido-estable de la carbenicilina, que la hace resistente a la degradación en medio gástrico. Tras su absorción como éster, se libera carbenicilina por la acción de las esterasas séricas y tisulares <sup>(3)</sup>.

**3. Posibilitar otras vías de administración.** Sustancias de baja solubilidad, como pueden ser corticoesteroides de síntesis, barbitúricos e hidantoínas, se pueden formular para administración intramuscular o endovenosa recurriendo a cosolventes, como el propilenglicol, o elevación del pH del medio. Estas soluciones presentan riesgo de precipitación si se hace dilución previa a la administración, o dolor y fuerte irritación, si se utilizan sin diluir.

Si la molécula tiene una función alcohol, se puede esterificar con un ácido polibásico y salificar las funciones libres, lo que permite su disolución en agua y administración directa. Tal ocurre con hemisuccillatos y fosfatos de cloranfenicol o corticoesteroides que, en virtud de la hidrólisis que experimentan por la acción de las esterasas plasmáticas, liberan el componente activo, ya que la modificación introducida en la molécula tiene carácter biorreversible.

La ausencia de función alcohol en la molécula obliga a seguir otra vía para lograr análogos efectos. Boucher y col. <sup>(4)</sup> realizan el estudio farmacocinético de una pro-difenilhidantoína (3-fosforiloximetil hidantoína), formulándola como sal disódica, a pH 8,8, en vehículo exclusivamente acuoso. Tras su administración se hidroliza en plasma con un  $t_{1/2}$  de 8,1 minutos, liberando así la difenilhidantoína. En la figura 2 se muestra la fórmula de la pro-difenilhidantoína y sus productos de hidrólisis (Fig. 2).

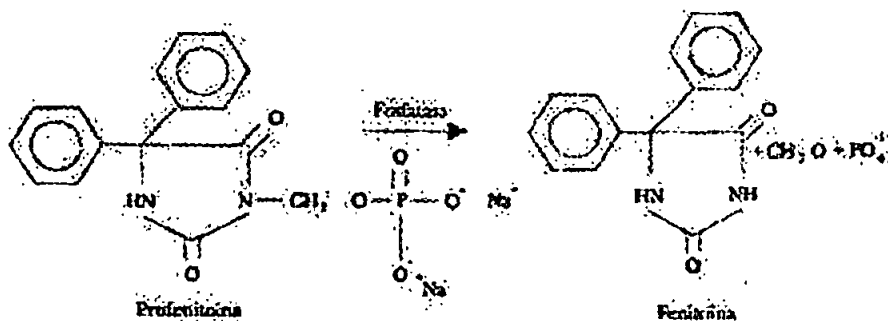


Figura 2.

En la figura 3 se reproducen las curvas de concentración plasmática-tiempo dadas por los citados autores, correspondientes a uno de los individuos objetos de experimentación.

Debido a la necesaria hidrólisis del éster fosfórico, el  $t_{máx}$  de fenitoína plasmática se obtiene media hora después de la administración endovenosa del éster, y 1,5 horas postadministración si se utiliza la vía intramuscular.

**4. Modular la absorción sin afectar a la biodisponibilidad.** Los avances que ha experimentado la tecnología farmacéutica permiten, en muchas ocasiones, modular la absorción sin recurrir a la síntesis de profármacos. No obstante,

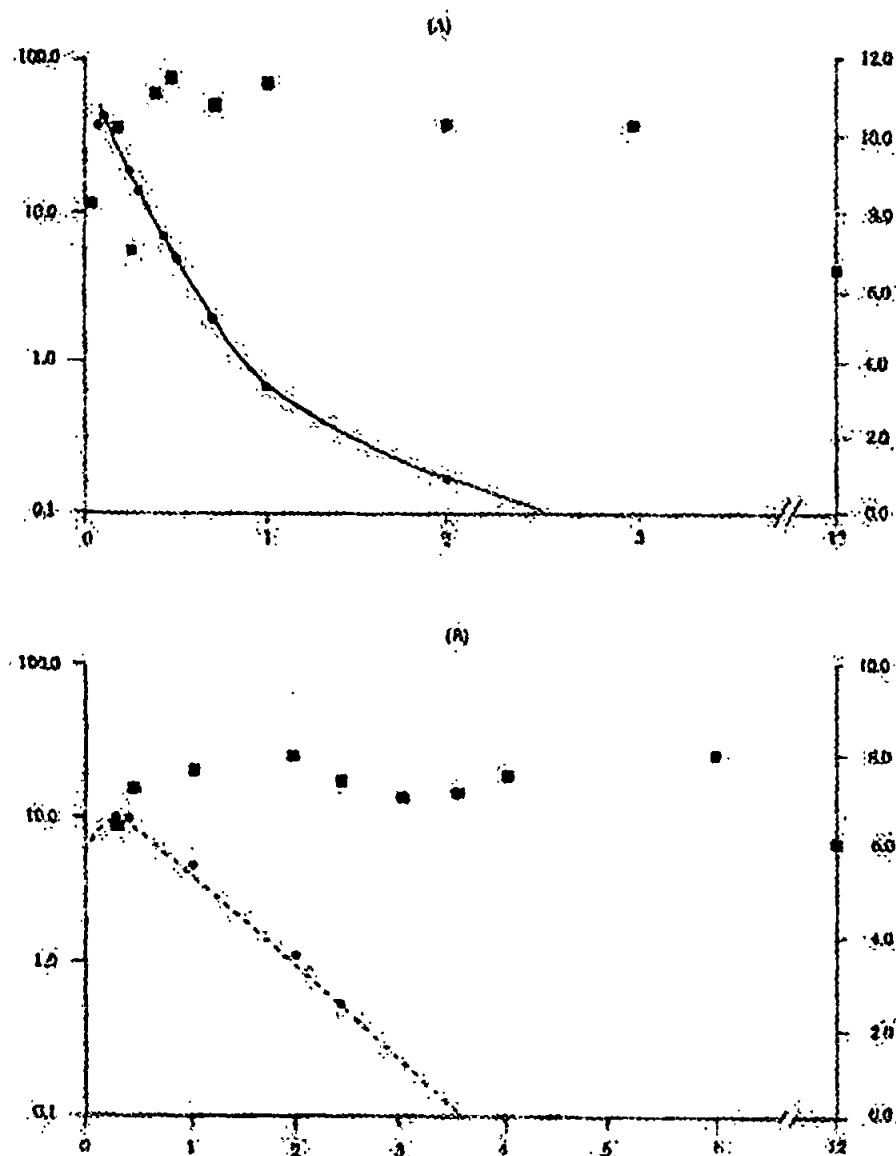


Figura 3. Curvas concentración plasmática/tiempo de 3-fosforil-oximwtil-fenitoina (●) y fenitoina (■) después de la administración de 240 mg del éster i.v. (A) e i.m. (B).

conserva vigencia la formación de derivados de muy baja solubilidad para conseguir efectos sostenidos con suspensiones de administración intramuscular. Los productos de condensación de lactaminas con benzatina o procaina tienen ya una gran tradición en terapéutica, al igual que algunos derivados fenotiacínicos como el enantato o el decanoato de flufenacina o el undecilinato o palmitato de pipotiaccina. Mediante estos derivados, u otros similares, se consiguen cinéticas de absorción de orden cero, siendo el valor de  $K_0$  el coeficiente de solubilidad del producto en el fluido en que se deposita.

Cabe, también, modular la absorción en administración oral mediante profármacos si se logra restringir la absorción a tramos específicos del aparato digestivo. En esta línea está, por ejemplo, el estudio realizado por Harboe y col <sup>(5)</sup> referente a la biodisponibilidad del naproxen esterificado con dextranos de distinto peso molecular (10.000, 40.000, 70.000 y 500.000 D). Es de destacar el espectacular aumento que experimenta el valor de  $t_{max}$ , sin variación acusada de la biodisponibilidad, como se pone de manifiesto en la tabla 1, transcripción parcial de otra tabla del estudio de Harboe.

continua >>



17

BIBLIOTECA DIGITAL DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE  
Sistema de Servicios de Información y Bibliotecas, SISIB

## Referencias

1a (\*) Universidad Complutense, Madrid

Volver

1. ALBERT A. *Chemical aspects of selective toxicity*. Nature 182, 421 (1958)

Volver

2. STELLA V. *Pro-Drugs: an overview and definition*. En *Pro-Drugs as Novel Drug Delivery Systems* Cap. I, I. American Chemical Society, Washington, D.C. (1975)

Volver

3. SINKULA A. *Enhancement of organoleptic and stability proprieties of antibiotics by the use of pro-drugs* Act. Pharm. Suecia. Vol. 13 (Supl.), 7 (1976).

Volver

4. BOUCHER B.A., BOMBASSARD A.M., RASMUSSEN S.N., WATRIDGE C.B., ACHARI R., TURLAPATY P. *phenytoin prodrug 3-phosphoryloxymethyl Phenytoin (ACG1953): pharmacokinetics in patients following intravenous and intramuscular administration*. J. Pharm. Sci. Vol. 78, N°- 11, 929 (1989).

Volver

5. HARBOE E., LARSEN C., JOHANSEN M., OLESEN H.P. *Macromolecular prodrugs. XV colon - Targeted delivery-bioavailability of naproxen from orally administered dextran-naproxen ester prodrugs varyng in molecular size in the pig* Pharm. Res. Vol. 6, N°- 11, 919 (1989).

Volver



US 2004/0014781 A1

18

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) Pub. No.: **US 2004/0014781 A1****Elger et al.**(43) Pub. Date: **Jan. 22, 2004**(54) **COMPOUNDS WITH SULPHONAMIDE GROUP AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS**(30) **Foreign Application Priority Data**

May 31, 2000 (DE)..... 100-27-887.6

**Publication Classification**(76) Inventors: **Walter Elger, Berlin (DE); Alexander Hillisch, Jena (DE); Annemarie Hedden, Hamburg (DE); Sigfrid Schwarz, Jena (DE); Klaus Schollkopf, Berlin (DE)**(51) Int. Cl.<sup>7</sup> ..... **A61K 31/49; A61K 31/47; A61K 31/70; A61K 31/335**(52) U.S. Cl. .... **514/304; 546/134; 546/159; 514/452; 514/23; 514/313**(57) **ABSTRACT**

The invention relates to compounds which, acting as a prodrug and/or support, enable an active agent to be taken up by the erythrocytes and/or an active agent to bind to the erythrocytes. The uptake of these compounds by and/or the binding thereof to the erythrocytes is made possible by a group of formula —SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, independently of each other, mean a hydrogen atom, an acyl group, an alkyl group, a cycloalkyl group, an aryl group, a cyano group or a hydroxy group. The inventive prodrugs enable active agents such as endogenic substances, natural substances and synthetic substances with therapeutically useful properties which have a high "first pass" effect, to be administered orally effectively or significantly improve the oral activity thereof.

Correspondence Address:

**MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.****2200 CLARENDON BLVD.****SUITE 1400****ARLINGTON, VA 22201 (US)**(21) Appl. No.: **10/296,973**(22) PCT Filed: **May 8, 2001**(86) PCT No.: **PCT/EP01/05169**

# COMPOUNDS WITH SULPHONAMIDE GROUP AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS

[0001] This invention relates to compounds that as prodrugs and/or vehicles make it possible to take up an active ingredient into erythrocytes and/or to bind an active ingredient to erythrocytes.

[0002] The purpose of this invention is to make active ingredients, such as endogenous substances, natural substances and synthetic substances with therapeutically valuable properties and with a high "first pass" effect, available orally to a reasonable extent or to improve them decisively relative to oral activity.

[0003] This purpose is achieved by an optionally substituted sulfonamide group being incorporated in the active ingredient, i.e. as an "anchor," that makes possible the uptake into erythrocytes or the binding to erythrocytes.

[0004] This means that this invention relates to compounds that as prodrugs and/or vehicles make it possible to take up an active ingredient into erythrocytes and/or to bind an active ingredient to erythrocytes, whereby the uptake of the compounds into erythrocytes and/or the binding of the compounds to erythrocytes is made possible by a group



[0005] whereby  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$ , independently of one another, mean a hydrogen atom, an acyl group, an alkyl group, a cycloalkyl group, an aryl group, a cyano group or a hydroxy group.

[0006] One of radicals  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  preferably means a hydrogen atom; both radicals  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  especially preferably mean a hydrogen atom.

[0007] The N-mono-substituted compounds or N,N-disubstituted compounds of the invention can have one or two N-alkyl, N-alkenyl, N-cycloalkyl, N-acyl or N-aryl substituents, which in each case preferably have up to 10 carbon atoms.  $\text{R}^1$  and/or  $\text{R}^2$  mean in particular an alkyl or acyl group with 1 to 6 carbon atoms. Examples are a methyl, ethyl, propyl or isopropyl group or the corresponding acyl derivatives. Examples of an aryl group are a phenyl group or a tolyl group. Examples of a cycloalkyl group are a cyclopentyl group or a cyclohexyl group.

[0008] There are indications that in oral administration, both radicals  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$ , if they are different from a hydrogen atom, are cleaved off and are replaced by a hydrogen atom, so that in this case, not the group  $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ , but rather the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  is provided for the uptake into erythrocytes or binding to erythrocytes. FIG. 1 is a diagram that shows the different activity distribution for tritium around  $^{14}\text{C}$  on erythrocytes and plasma after oral administration of  $17\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-acetyl)sulfamate (J1045,  $^{14}\text{C}$ -labeled acyl substituent and  $^3\text{H}$ -labeled steroid skeleton). As can be seen from the figure, the  $^{14}\text{C}$ -labeled acyl substituent of the sulfamate radical is no longer present in the blood after oral administration. The data also confirm that substances according to the invention are enriched in the erythrocyte compartment relative to the plasma.

[0009] The sulfonamide group that is preferred according to the invention can thus also be formed first in the body

from N-mono-substituted or N,N-disubstituted sulfonamide groups, for example N-acylsulfonamides.

[0010] According to the invention, a prodrug (pro-pharmaceutical agent) is defined as a pharmaceutical agent that is also largely inactive biologically and that is reacted into the actual active ingredient only once it enters the body. In addition to the actions of the active ingredient, the prodrug can also have additional pharmacological actions. If these actions are predominantly or fully therapy-relevant actions, the compounds according to the invention are to be considered in boundary cases also as active ingredients and not just as prodrugs ("vehicles").

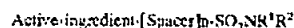
[0011] The uptake of compounds into erythrocytes or the binding of compounds to erythrocytes is carried out via hemoglobin, membrane proteins and/or carboanhydrase, i.e., carboanhydrase I (bCAI) and II (hCAII).

[0012] A depot of the active ingredient is formed in erythrocytes by the uptake of compounds into erythrocytes and/or by the binding of the compounds to erythrocytes, whereby an essential portion of the active ingredient in the body is present in erythrocytes.

[0013] According to the invention, the term "depot formation" is defined in that the compound (or the active ingredient) is enriched in the erythrocytes by a factor 10 to 1000, preferably 20 to 1000, especially preferably 30 to 1000, above the plasma level, whereby the factor is determined after separation from erythrocytes and plasma by centrifuging and determining the concentration of the substance according to the invention in erythrocytes and plasma. For estradiol sulfamate (J995), it was found that the above-mentioned factor is 98:2 at any time.

[0014] Basically, the compounds are compounds that exert their action in the erythrocytes. The compounds and/or the active ingredient contained in the compounds in this case preferably prevent the parasitic attack of the erythrocytes that is an essential aspect of the disease, for example, in malaria.

[0015] The compounds preferably have the following structure:



[0016] whereby  $n$  means a number 0 or 1  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  have the meaning given above, and the active ingredient in its free form has at least one functional group, whereby preferably at least one of radicals  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  means a hydrogen atom and especially preferably both mean a hydrogen atom.

[0017] If the compounds act as a prodrug, the therapeutically desirable action is obtained by release, especially hydrolytic cleavage, of the active ingredient that is contained in the product and/or its metabolites. For J995, it was found that this compound is stable in the erythrocytes, and the release of the active ingredient from the prodrug is carried out only in the plasma or in tissues.

[0018] If  $n$  is 0, the functional group is preferably

[0019] a group  $-\text{OH}$ , which forms a group  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,

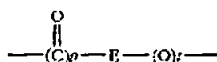
[0020] a group  $=\text{O}$ , which is converted into a group  $=\text{N}-\text{OH}$  or  $=\text{N}-\text{NH}_2$  and forms a group  $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  or  $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

[0021] a group  $\text{—NHR}$ , which forms a group  $\text{—NR—SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$ , whereby R is a hydrogen atom or an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or NR is part of a heterocyclic ring system, as is the case, for example, in melatonin or some of the cited anti-malaria agents, or

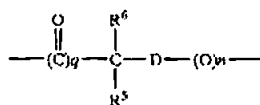
[0022] a group  $\text{—SH}$ , which forms a group  $\text{—S—SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$ .

[0023] If n is 1, the functional group is preferably a group  $\text{—COOH}$  or a group that is derived from this group, such as an ester group, which together with the spacer and with the group  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$  forms a group  $\text{—C(O)—spacer—SO}_2\text{NH}_2$ , whereby the spacer in this case is a group  $\text{—A—B—(O)}_s$ , whereby s is a number 0 or 1, A stands for S, O or  $\text{NR}^3$ , whereby  $\text{R}^3$  is a hydrogen atom, an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or an acyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, and B is selected from an alkylene group, an arylene group, an alkylene arylene group or an alkylene arylenealkylene group, which are optionally substituted.

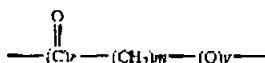
[0024] If n is 1, the functional group is also preferably a group  $\text{—YH}$ , which together with the spacer and with the group  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$  forms a group  $\text{—Y—spacer—SO}_2\text{NH}_2$ , whereby Y stands for S, O or  $\text{NR}^4$ , whereby  $\text{R}^4$  is a hydrogen atom, an acyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or  $\text{NR}^4$  is part of a heterocyclic ring system, whereby the spacer is a group



[0025] whereby t and p are a number 0 or 1, and E is selected from an alkylene group, an arylene group, an alkylene arylene group or an alkylene arylenealkylene group, which optionally are substituted, or, whereby the spacer means a group



[0026] whereby n and q are a number 0 or 1,  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$ , independently of one another, mean a hydrogen atom or an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, and D means an arylene group, especially a phenylene group, or whereby the spacer means a group



[0027] whereby r and v are a number 0 or 1, and m means a number from 1 to 15.

[0028] The structure of the compounds according to the invention was explained for reasons of simplicity based on the group  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$ . What is stated above for the group  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$  correspondingly applies to the group  $\text{—SO}_2\text{NR}^2$ .

[0029] The active ingredient can basically be any active ingredient that has at least one of the above-mentioned functional groups and is bonded by means of the latter, optionally via a spacer, to the group  $\text{—SO}_2\text{NR}^2$ .

[0030] The active ingredient is preferably selected from androgens, anabolic agents, antiandrogens, estrogens, gestagens, glucocorticoids, amebicides, anti-diuretic agents, antigonatropines, ulcer therapeutic agents, neuropharmaceutical agents, dopamine receptor antagonists, dopamine, apomorphine, melatonin and peptides, such as GnRH (gonatropin releasing hormones) and other hypothalamic, regulatory active peptides.

[0031] The active ingredient is preferably an androgen, such as testosterone, whereby the functional group is the 17-hydroxy group or the 3-carbonyl group of the androgen.

[0032] The active ingredient is preferably an estrogen, such as estradiol, estriol or estrone, whereby the functional group is a 3-, 16- or 17-hydroxy group or 17-carbonyl group.

[0033] The active ingredient is preferably a gestagen, such as norethisterone, dienogest, drospirenone or levonorgestrel, whereby the functional group is a 17-hydroxy group or a 3-carbonyl group.

[0034] The active ingredient is especially preferably an anti-malaria agent, such as arteether, artemether, artesunate, chloroquine, pamaquine, primaquine, pyrethamine, mefloquine, proguanil, cinchonidine, cinchonine, hydroxychloroquine, pamaquine, primaquine, pyrimethamine as well as quinine or a quinine derivative, such as quinine-bisulfate, quinine-carbonate, quinine-dihydrobromide, quinine-dihydrochloride, quinine-ethylcarbonate, quinine-formate, quinine-gluconate, quinine-hydroiodide, quinine-hydrochloride, quinine-salicylate or quinine-sulfate.

[0035] The compounds (prodrugs) impart to the pharmaceutical substances, in addition to their pharmacodynamic properties, the ability to accumulate in the red blood cells (erythrocytes). This results in the following therapy-relevant properties or advantages:

[0036] 1. Endogenous substances, natural substances and synthetic substances with therapeutically valuable properties with a high "first pass" effect are available orally to a reasonable extent only by the described modification or are decisively improved relative to oral activity. The uptake of the substances according to the invention into the erythrocytes prevents their extraction from the blood during the (first) passage through the liver and thus their metabolism and excretion.

[0037] 2. The modification according to the invention results in a reduction of undesirable effects of these substances in the liver in comparison to the unsubstituted starting substance.

[0038] 3. The concentration in erythrocytes by a multiple of the plasma concentration can be used especially if the action in the erythrocyte is the

purpose of the therapy. This is the case in parasitic attack of erythrocytes, for example in malaria.

[0039] 4. Almost all endogenous hormones, transmitter substances and many active ingredients are limited in their therapeutic applicability by metabolism that occurs too quickly and elimination. The modification according to the invention results in a decisive extension of the dwell time of the active substance in the organism via a depot that is produced in the erythrocytes. The occurrence of very high levels in the plasma shortly after the administration is avoided. This is an advantage, especially in the case of all substances that exert actions in the central and peripheral nervous system.

[0040] 5. This invention describes, i.e., prodrugs. The prodrugs are bonded to erythrocytes. The therapeutically desired action is carried out by the (hydrolytic) release of the acid from its prodrug.

[0041] The compounds according to the invention can be used in principle in connection with transcutaneous administration, inhalation or injection. The therapy-relevant properties or advantages of the prodrugs according to the invention are used in particular in oral administration, however.

[0042] By nature, the success of a pharmacotherapy depends decisively on the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the respective therapeutic agents. In addition, the form of dispensing the pharmaceutical agent is decisive for the success of the therapy. The latter has a decisive influence on the applicability of a principle of action by physician or patient and the "compliance" of the patient. It can be considered as certain that an oral therapy form ensures a better "compliance" than any other form of administration.

[0043] One reason for the high acceptance of the oral administration is for one thing the simplicity of the administration and the good controllability of a therapy. Another essential reason for the excellent "compliance" of the oral administration should be related to the fact that we are accustomed to taking food, liquid and stimulants by mouth. Other administration processes can be regarded as traumatic or unnatural, however, and are thus discouraged in terms of longer-lasting forms of therapy.

[0044] FIG. 1 shows the distribution of the total radioactivity of  $^3\text{H}$ - $^{14}\text{C}$ -J 1043 vs.  $^3\text{H}$ -J 995 after a one-time oral administration.

[0045] FIG. 2 explains the principle according to the invention based on J995.

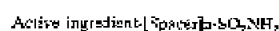
[0046] FIG. 3 shows the chemical synthesis of a linkable estradiol sulfamate (J1242) and the immobilization of this ligand.

[0047] FIGS. 4 and 5 show analyses of an affinity-chromatography fraction in Western Blots.

## FUNCTIONAL GROUPS

[0048] The functional group can basically be any group with which a group  $-\text{SO}_2\text{NR R}^2$  can be introduced, optionally by means of a spacer.

[0049] As already stated above, the compounds according to the invention preferably have the following structure:



[0050] whereby n means a number 0 or 1, and the active ingredient in the free form has a functional group.

[0051] If n is 0, the functional group is preferably

[0052] a group  $-\text{OH}$ , which forms a group  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

[0053] a group  $=\text{O}$ , which is converted into a group  $=\text{N}-\text{OH}$  or  $=\text{N}-\text{NH}_2$  and forms a group  $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  or  $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

[0054] a group  $-\text{NHR}$ , which forms a group  $-\text{NR}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , whereby R is a hydrogen atom or an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or NR is part of a heterocyclic ring system, or

[0055] a group  $-\text{SH}$ , which forms a group  $-\text{S}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

[0056] If n is 1, the functional group can be a group  $-\text{COOH}$  (or a group derived therefrom, such as an ester group), which together with the spacer and with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  forms a group  $-\text{C(O)}-\text{spacer}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

[0057] If n is 1, the functional group in addition can be a group  $-\text{YH}$ , which together with the spacer and with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  forms a group  $-\text{Y-spacer}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , whereby Y means S, O or  $\text{NR}^4$ , whereby  $\text{R}^4$  is a hydrogen atom or an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or  $\text{NR}^4$  is part of a heterocyclic ring system.

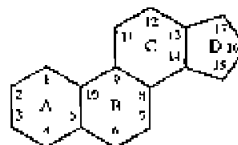
[0058] Active Ingredients

[0059] The active ingredient can basically be any active ingredient that has a functional group and can be bonded via the latter, optionally via a spacer, to the group  $-\text{SO}_2\text{NR R}^2$ .

[0060] The principle according to the invention is suitable especially for endogenous substances, natural substances and synthetic substances with therapeutically valuable properties that have a high "first pass" effect. The latter are actually available orally to a reasonable extent only by the described modification or are decisively improved relative to oral activity.

[0061] In particular, the principle according to the invention for the following active ingredient classes or active ingredients is suitable:

[0062] Hormones that can be described by the skeleton that is cited below and have at least one functional group, preferably one of the above-mentioned functional groups, in the molecule, to which the group  $\text{SO}_2\text{NR R}^2$



[0063] can be coupled.

[0064] Anabolic agents or androgens that have a group  $\text{HO}-$  or  $\text{C}=\text{O}$  preferably in 3- or 17-position, whereby examples of anabolic agents are nandrolone, mentenolone,

and trenbolone (functional group: C=O or OH) as well as prasterone (functional group: C=O or OH) and examples of androgens are mestrolone, dehydroepiandrosterone and testosterone (functional group: C=O or OH).

[0065] Antiandrogens, such as Casodex® (functional group: OH) and cyproterone or cyproterone-acetate (functional group: OH, C=O).

[0066] Gestagens that have a group HO— or C=O preferably in 3- or 17-position, whereby example are dienogest, levonorgestrel, hydroxyprogesterone, norethisterone as well as gestagens that are derived from ethinylestradiol or 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone or 19-nortestosterone (functional group: 17-OH, 3-C=O), and drospirenone (functional group: C=O).

[0067] Estrogens that preferably have a 3-, 16- or 17-hydroxy group and/or 17-carbonyl group as a functional group, such as estradiol, estril or estrone (functional group: OH group, C=O group).

[0068] Glucocorticoids, such as cortisone, dexamethasone and prednisolone (functional group: OH, C=O).

[0069] Amoebicides, such as metronidazole, chlorotetracycline, oxytetracycline, demecycline, and tetracycline (functional group: OH) as well as chloroquin (functional group: NH).

[0070] Antidiuretic agents, such as vasopressin, desmopressin, felypressin, lyspressin, ornipressin and terlipressin (functional group: NH).

[0071] Antigonadotropins, such as danazol and paroxypipione (functional group: OH).

[0072] Ulcer therapeutic agents, such as the prostaglandin misoprostol (functional group: OH).

[0073] Dopamine receptor agonists, such as depexamine, lisuride and pergolide (functional group: OH and/or NH) as well as dopamine (functional group: OH).

[0074] Neuropharmaceutical agents and agents against cancer.

[0075] Peptides, such as GnRH and other hypothalamic, regulatory active peptides.

[0076] Antimalaria agents, such as arteether, artemether, artemisinin, artesunate (functional group: OH, C=O), chloroquine, pamaquine, primaquine, pyriethamine (functional group: NH), mefloquine (functional group: NH, OH), proguanil (functional group: C=NH), cinchonidine, cinchonine (functional group: OH), hydroxychloroquine (functional group: OH, NH), pamaquine, primaquine, pyrimethamine (functional group: NH) as well as quinine and quinine derivatives, such as quinine-bisulfate, quinine-carbonate, quinine-dihydrobromide, quinine-dihydrochloride, quinine-ethylcarbonate, quinine-formate, quinine-glucuronate, quinine-hydroxide, quinine-hydrochloride, quinine-salicylate and quinine-sulfate (functional group: OH).

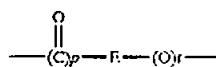
[0077] Spacer

[0078] According to the invention, the term "spacer" is defined as a carbon chain and/or one or more aryl groups between the group —SO<sub>2</sub>NHR and the functional group of the active ingredient.

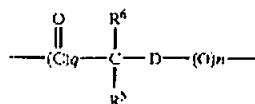
[0079] Because of the bio-availability and the transport through the membranes, the compounds according to the invention preferably have a molecular weight below 600.

[0080] If the functional group is a group —COOH, the spacer is preferably a group —A-B-(O)<sub>s</sub>—, whereby s is a number 0 or 1, A stands for S, O or NR, whereby R<sup>3</sup> is a hydrogen atom, an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, or an acyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, and B is selected from an alkylene group, an arylene group, an alkylene arylene group or an alkylene arylenealkylene group, which are optionally substituted.

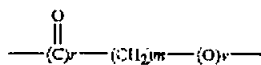
[0081] If the functional group is a group —YH, the spacer is preferably a group



[0082] whereby 1 and p are a number 0 or 1, and E is selected from an alkylene group, an arylene group, an alkylene arylene group or an alkylene arylenealkylene group, which optionally are substituted, or a group



[0083] whereby q and n are a number 0 or 1, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>, independently of one another, mean a hydrogen atom or an alkyl group, preferably with 1 to 4 carbon atoms, and D means an arylene group, especially a phenylene group, which optionally can be substituted, or a group



[0084] whereby r and v are a number 0 or 1, and m means a number from 1 to 15.

[0085] Alkylene group is defined according to the invention as a branched or unbranched alkylene group with 1 (or 2) to 20, preferably 1 (or 2) to 10 carbon atoms, which optionally can be substituted. The substituent or substituents can be selected from C<sub>1-4</sub>-alkyl groups, C<sub>1-4</sub>-alkoxy groups, C<sub>1-4</sub>-acyl groups, halogen atoms, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a hydroxy group or a carbonyl group. Examples of an alkylene group are methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene, nonylene, decylene and undecylene groups, which can be branched or unbranched and optionally can be substituted with one or more of the above-mentioned substituents.

[0086] The term alkylene group according to the invention also comprises a branched or unbranched alkenylene group and an alkynylene group with 2 (or 3) to 20, preferably 2 (or 3) to 10 carbon atoms, which optionally can be substituted with the above-mentioned substituents. Examples of an alkenylene or alkynylene group are derived from the examples that are provided above for the alkylene group, whereby one or more double bonds or triple bonds (up to 4) can be present.

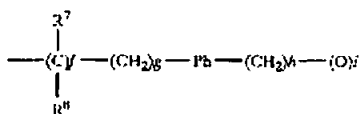
[0087] The term alkylene group according to the invention also comprises a cycloalkylene group with 5 to 20, preferably 5 to 10 carbon atoms, which optionally can be substituted. Examples are a cyclopentylene or cyclohexylene group.

[0088] An arylene group is defined according to the invention as an arylene group with 6 to 20 carbon atoms, which optionally can be substituted. The substituent or substituents can be selected from halogen atoms, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a hydroxy group, an amino group, a nitro group, a  $C_{1-4}$  alkoxy group, an acyl group, or a  $C_{1-4}$ -alkyl group. Examples of an arylene group are a phenylene group, a halophenylene group, a hydroxyphenylene group or a naphthylene group, whereby a phenylene group is preferred.

[0089] An arylene group is also defined according to the invention as a heteroarylene group with 5 to 20 carbon atoms, whereby 1 to 3 carbon atoms can be replaced by a sulfur atom, an oxygen atom or a nitrogen atom. Examples of a heteroarylene group are derived from a pyridine, furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazine, pyrimidine or pyridazine ring.

[0090] An alkylene arylene group is defined according to the invention as an unbranched or branched alkylene group with 1 to 14 carbon atoms, which is associated with an arylene group with 6 to 19 carbon atoms. For both radicals, the definitions already provided above for the alkylene group or arylene group hold true with the exception of the number of carbon atoms. Examples of an alkylene arylene group are a benzylidene group or a substituted benzylidene group, in which one or both hydrogen atoms of the methylene group are exchanged for a  $C_{1-4}$ -alkyl group.

[0091] An alkylene arylenealkylene group is defined according to the invention as a branched or unbranched alkylene group with 1 to 13 carbon atoms, which is associated with an arylene group with 6 to 18 carbon atoms, which in turn is associated with an unbranched or branched alkylene group with 1 to 13 carbon atoms. For both types of groups, the definitions already provided above for the alkylene group or arylene group hold true with the exception of the number of carbon atoms. Preferred is a group



[0092] whereby  $f$  and  $i$  are a number 0 or 1,  $g$  and  $h$  mean a number from 1 to 5, and  $R^7$  and  $R^8$ , independently of one another, mean a hydrogen atom or a  $C_{1-4}$ -alkyl group.

[0093] Examples of an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms are a methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl- or tert-butyl group.

[0094] Examples of an alkoxy group with 1 to 4 carbon atoms are a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and tert-butoxy group.

[0095] Examples of a  $C_{1-4}$ -acyl group are an acetyl group, propionyl group or butyryl group.

[0096] Halogen atom is defined in this invention as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

[0097] Pharmaceutical Compositions

[0098] Subjects of the invention are also pharmaceutical compositions that contain at least one compound according to the invention together with pharmaceutically compatible adjuvants and/or vehicles.

[0099] Pharmaceutical agents of this invention are produced with commonly used solid or liquid vehicles and/or diluents and the adjuvants that are generally commonly used according to the desired type of administration in a suitable dosage and in a way that is known in the art. In the preferred oral dispensing form, tablets, film tablets, coated tablets, capsules, pills, powders, solutions or suspensions are also preferably prepared as depot forms.

[0100] Pharmaceutical forms as tablets can be obtained, for example, by mixing active ingredient with known adjuvants, such as dextrose, sugar, sorbitol, mannitol, polyvinyl pyrrolidone, explosives such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatin, lubricants such as magnesium stearate or talc. The tablets can also consist of multiple layers or can have a break-line.

[0101] In addition, coated tablets can be prepared by coating cores produced analogously to the tablets with agents that are commonly used in tablet coatings, for example polyvinyl pyrrolidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. The shell of the coated tablet in this case can also consist of several layers, whereby, for example, the above-mentioned adjuvants are used.

[0102] Solutions or suspensions with the active ingredient according to the invention can be mixed with substances such as saccharine, cyclamate or sugar and/or with flavoring substances, such as vanilla or orange extract, to improve the taste. In addition, they can be mixed with suspending adjuvants, such as sodium carboxymethyl cellulose, or preservatives such as p-hydroxybenzoic acid.

[0103] The preparation of capsules can be carried out by mixing a pharmaceutical substance with vehicles such as lactose or sorbitol, which then are introduced into the capsules.

[0104] The production of suppositories is preferably carried out by mixing the active ingredient with suitable support materials such as neutral fats or polyethylene glycols or derivatives thereof.

[0105] A high oral bio-availability of the active ingredient is produced from the depot effect that allows, on the one hand, very low dosages of the sulfamate and, on the other hand, the application at longer intervals.

[0106] This means that the dosages for the compounds according to the invention, if they are used as a prodrug, cau

be very much lower in oral administration than in administration of the active ingredient itself that is contained in the prodrug, and the active ingredient can be administered at longer intervals.

[0107] For J995, it was found, for example, that the individual dosage unit can be 20-300  $\mu\text{g}$  of estrogen sulfamate for an administration interval of 1 to 3 days, 0.5-5.0 mg of estrogen sulfamate for an administration interval of 5 to 10 days, or 2.0-20 mg of estrogen sulfamate for an administration interval of 20 to 40 days.

[0108] The compounds, active ingredients and spacers according to the invention are commercially available or can be produced according to the processes that are known in the literature [see, for example, S. Schwarz et al., Steroids 61 (1996) 710-717; Pharmazie [Pharmaceutics] 30 (1975) 17 ff., WO96/05216, WO97/14712, WO93/05064, DE-A-1203042, Appel, Senkpiel, Chem. Ber. 92 (1959) 1102-1104, G. Weiss, G. Schulze, Justus Liebigs Ann. Chem. 729 (1969) 40-51, M. J. Reed et al., Pharm. Sci. (1996) 11-16, U. G. Sahm et al., Pharm. Sci. (1996) 17-20].

[0109] Presentation of the Advantages of the Principle According to the Invention:

[0110] Estrogen sulfamates are prodrugs of estrogens and show pharmacokinetic properties that are different from the estrogens after oral administration, comparable kinetics that are achieved in the case of transdermal administration. After oral administration, estradiol sulfamate is resorbed by the gastrointestinal tract and is taken up into erythrocytes or bonded to erythrocytes. By the uptake into erythrocytes or by the binding to erythrocytes, the extraction of the sulfamate from the blood during the (first) liver passage and thus its metabolism and excretion are prevented, causing the estradiol sulfamate to show, i.e., a reduced hepatic estrogenicity. The estradiol sulfamate is enriched in the erythrocytes by a multiple (factor: 98:2) of the plasma concentration, whereby a depot of the estradiol sulfamate is produced that makes possible the slow release of the estradiol sulfamate into peripheral tissues and target tissues (see FIG. 2). This makes possible an extension of the dwell time of the estradiol sulfamate in the organism, and the occurrence of very high levels in the plasma is avoided.

[0111] Characteristic of the estradiol sulfamate are the following:

[0112] (a) Uptake of the prodrug into erythrocytes or binding of the prodrug to erythrocytes and

[0113] (b) Concentration of the prodrug in the erythrocytes by a multiple of the plasma concentration (depot effect).

[0114] (c) Slow release of the active ingredient from the depot.

[0115] The following advantages are produced therefrom:

[0116] Very uniform and prolonged active ingredient level in the blood based on the depot effect,

[0117] High oral bio-availability of the active ingredient, which on the one hand allows very low dosages of the sulfamate and, on the other hand, allows the administration at longer intervals,

[0118] Reduction of the individual variation of blood levels, as well as

[0119] Reduction of the hepatic estrogenic action.

[0120] Identification of the Specific Carrier Protein for Estradiol Sulfamate in Erythrocytes

[0121] In FIG. 3, the chemical synthesis of a linkable estradiol sulfamate (J1242) is shown, which is described in S. Schwarz et al., Steroids 64 (1999) 460-471.

[0122] After the estradiol sulfamate derivative is immobilized in the column material (E-AII-sepharose), proteins of erythrocyte-lysates were separated on the column. The protein that is responsible for the binding of estradiol sulfamate in erythrocytes was adsorbed on the surface of the affinity chromatography column. After the protein remaining on the column was washed and eluted with an acetate buffer, the eluate was analyzed with use of the "Western Plot Technique" (see FIGS. 4 and 5).

[0123] As a result, it was found that the estradiol sulfamate in erythrocytes binds to the carboanhydrase II (hCA II). The affinity chromatography shows that protein components of the erythrocytes are specifically bonded, whereby this result does not exclude the binding of estradiol sulfamate and of substances according to the invention to other proteins in erythrocytes, if the affinity of these proteins to J1242 lags behind that of hCA II.

1. Compound that as a prodrug and/or vehicle makes it possible to take up an active ingredient into erythrocytes and/or to bind an active ingredient to erythrocytes, characterized in that the uptake of the compound into erythrocytes and/or the binding of the compound to erythrocytes is made possible by a group



whereby  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$ , independently of one another, is a hydrogen atom, an acyl radical, an alkyl radical, a cycloalkyl radical, an aryl radical, a cyano group or a hydroxy group;

2. Compound according to claim 1, whereby the uptake of the compound into erythrocytes and/or the binding of the compound to erythrocytes is carried out via hemoglobin, membrane proteins and/or carboanhydrase.

3. Compound according to claim 1 and/or 2, whereby a depot of the active ingredient in the erythrocytes is formed by the uptake of the compound into erythrocytes and/or by the binding of the compound to erythrocytes, whereby an essential part of the active ingredient is present in the body in erythrocytes.

4. Compound according to claim 3, whereby the compound is enriched in the erythrocytes by a factor 10 to 1000 above the plasma level.

5. Compound according to one of claims 1 to 4, whereby the compound is a compound that exerts its action in the erythrocytes.

6. Compound according to one of claims 2 to 5, wherein the compound is a prodrug that has the following structure:



whereby  $u$  means a number 0 or 1,  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  have the meaning that is given in claim 1, and the active ingredient in its free form has a functional group.

7. Compound according to claim 6, whereby one of radicals  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  means a hydrogen atom.

8. Compound according to claim 7, whereby  $R^1$  and  $R^2$  mean a hydrogen atom.

9. Compound according to one of claims 6 to 8, whereby the compound and/or the active ingredient that is contained in the compound prevents the parasitic attack of the erythrocytes.

10. Compound according to claim 9, whereby the active ingredient is an anti-malaria agent, such as arteether, arte-mether, artesunate, chloroquine, pamaquine, primaquine, pyrethamine, mefloquine, proguanil, cinchonidine, cinchona, hydroxychloroquine, pamaquine, primaquine, pyrimethamine, quinine or a quinine derivative, such as quinine-bisulfate, quinine-carbonate, quinine-dihydrobromide, quinine-dihydro chloride, quinine-ethylcarbonate, quinine-formate, quinine-gluconate, quinine-hydroiodide, quinine-hydrochloride, quinine-salicylate or quinine-sulfate.

11. Compound according to one of claims 1 to 10, whereby the therapeutically desired action is carried out by release, especially hydrolytic cleavage, of the active ingredient that is contained in the prodrug and/or its metabolites.

12. Compound according to one of claims 6 to 8, whereby  $n$  is 0, and the functional group is a group  $-\text{OH}$ , which forms a group  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ :

a group  $=\text{O}$ , which is converted into a group  $=\text{N}-\text{OH}$  or  $=\text{N}-\text{NH}_2$  and forms a group  $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  or  $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;

a group  $-\text{NHR}$ , which forms a group  $-\text{NR}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , whereby  $R$  is a hydrogen atom or an alkyl radical or  $\text{NR}$  is part of a heterocyclic ring system, or

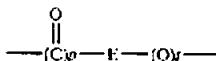
a group  $-\text{SH}$ , which forms a group  $-\text{S}-\text{SO}_2\text{NH}_2$  with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

13. Compound according to claim 6, whereby  $n$  is 1, and the functional group is a group  $-\text{COOH}$ , which together with the spacer and with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  forms a group  $-\text{C}(\text{O})-\text{spacer}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

14. Compound according to claim 11, whereby the spacer is a group  $-\text{A}-\text{B}-(\text{O})_s$ , whereby  $s$  is a number 0 or 1,  $\text{A}$  stands for  $\text{S}$ ,  $\text{O}$  or  $\text{NR}^3$ , whereby  $R^3$  is a hydrogen atom, an alkyl radical or an acyl radical, and  $\text{B}$  is selected from an alkylene group, an arylene group, an alkylene arylene group or an alkylene arylenealkylene group, which optionally are substituted.

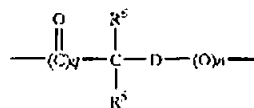
15. Compound according to claim 8, whereby  $n$  is 1, and the functional group is a group  $-\text{YH}$ , which together with the spacer and with the group  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  forms a group  $-\text{Y}-\text{spacer}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , whereby  $\text{Y}$  stands for  $\text{S}$ ,  $\text{O}$  or  $\text{NR}^4$ , whereby  $R^4$  is a hydrogen atom, an alkyl radical or an acyl radical, or  $\text{NR}^4$  is part of a heterocyclic ring system.

16. Compound according to claim 15, whereby the spacer is a group



whereby  $t$  and  $p$  are a number 0 or 1, and  $\text{E}$  is selected from an alkylene group, an arylene group, an alkylene arylene group or an alkylene arylenealkylene group, which optionally are substituted.

17. Compound according to claim 15, whereby the spacer means a group



whereby  $q$  and  $n$  are a number 0 or 1,  $R^5$  and  $R^6$ , independently of one another, mean a hydrogen atom or an alkyl radical, and  $\text{D}$  means an arylene group, especially a phenylene group, which optionally can be substituted.

18. Compound according to claim 13, whereby the spacer means a group



whereby  $r$  and  $v$  are a number 0 or 1, and  $m$  means a number from 1 to 15.

19. Compound according to one of claims 16 to 18, whereby the functional group is a group  $-\text{OH}$ .

20. Compound according to one of claims 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 and/or 20, whereby the active ingredient is selected from androgens, anabolic agents, anti androgens, estrogens, gestagens, glucocorticoids, amoebicides; anti-diuretic agents, antigonatropines, ulcer therapeutic agents, neuropharmaceutical agents, dopamine receptor antagonists, dopamine, apomorphine, melatonin and peptides, such as GnRH, and other hypothalamic, regulatory active peptides.

21. Compound according to claim 20, whereby the active ingredient is an androgen, and the functional group is the 17-hydroxy group or the 3-carbonyl group of the androgen.

22. Compound according to claim 21, whereby the androgen is testosterone.

23. Compound according to claim 20, whereby the active ingredient is an estrogen, and the functional group is a 3-, 16- or 17-hydroxy group or 17-carbonyl group.

24. Compound according to claim 23, whereby the active ingredient is selected from estradiol, estrin or estrone.

25. Compound according to claim 20, whereby the active ingredient is a gestagen, and the functional group is a 17-hydroxy group or a 3-carbonyl group.

26. Compound according to claim 25, whereby the active ingredient is selected from norethisterone, dienogest, drospirenone or levonorgestrel.

\* \* \* \* \*



De la Notaría

De fecha

Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.

De fecha \_\_\_\_\_

Reformada en distintas oportunidades, según consta

en el certificado expedido por la Cámara de

Comercio de Cali - Valle.

SEGUNDO: Que en carácter, por este público

instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y

SUFICIENTE a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de

edad, vecino de Bogota, D.C, identificado con la

cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén,

abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55

del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C,

República de Colombia, con dirección en la carrera

17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como

su representante con poder especial, amplio y

suficiente, para obtener la protección los

derechos de propiedad industrial y de libre

competencia de Lafranco S.A., a cuyo efecto lo

competencia de Larranco S.A., a cargo

autorizo, par que nos represente ante cualesquiera

entidad o persona, ejerza o no jurisdicción,

especialmente ante las el orden administrativo

especialmente ante las el orden administrativo y judicial, como

contencioso, administrativo y judicial, y

concerniente a los siguientes asuntos: ---

concerniente a los siguientes asuntos.

oposición a patentes de invención, modelos y dibujo

industriales y el registro de licencias de uso de

industriales y el registro de  
esos derechos.

b.- Las acciones de oposición, cancelación

b.- Las acciones de oposición,  
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencia

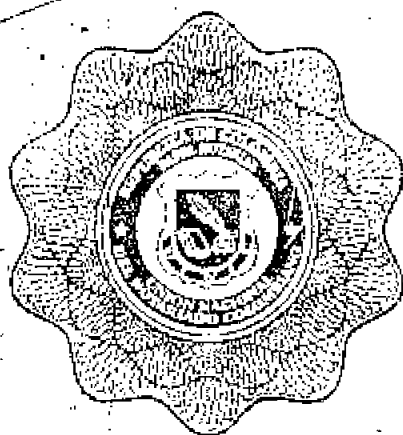
Y en general los procesos civiles, penales

y en general los procesos civiles, administrativos o contencioso-administrativos.

relacionados con estos derechos u otros

diferente naturaleza, acciones y procesos que

... diferente naturaleza, como...



16583

AA 8567152

27

promueva Lafrancol S.A., o se

promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos

arriba determinados, tanto en

los términos señalados por los

artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del

artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este

mandato, transigir, conciliar, admitir, los hechos del

proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y

ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a

título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir

contratos de cesión y de licencia, inscripción de

prendas, levantamiento de prendas, inscribir

derechos de retención y en general todos los asuntos

que se deban tramitar ante la Superintendencia de

Industria y Comercio.-----

Manifestamos que de la veracidad de las

declaraciones del contenido y autenticidad de los

documentos anexos en este instrumento ~~NOVENO DE~~ sólo

respondemos los comparecientes ~~BOGOTÁ D.C. después de la~~

~~confrontación, autenticidad esta copia por~~

~~corresponder a la copia auténtica del~~

~~documento, de la cual se ha tomado y~~

~~que se ha tenido a la vista~~

~~BOGOTÁ D.C. 6 ABR 2008~~

~~OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído en el presente~~

~~instrumento Público por los comparecientes~~

~~advertidos de la formalidad de su contenido~~

~~del término legal, lo hallaron conforme con sus~~

~~intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y~~

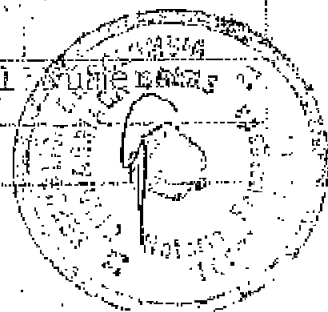
~~firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y~~

~~lo autoriza. -----~~

~~Se utilizaron las hojas de papel Notarial numeradas~~

~~AA 8567146, 8567152.~~

NOTARIO  
BOGOTÁ D.C.  
6 ABR 2008



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de 1307

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

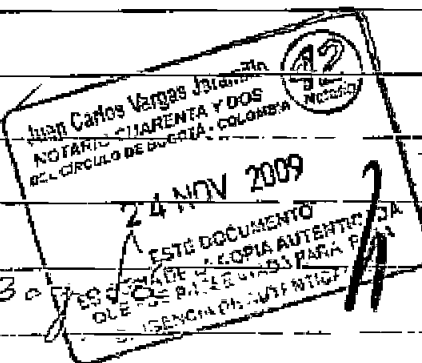
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

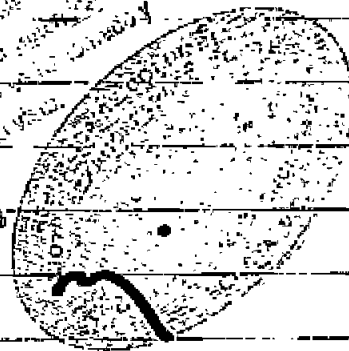
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631



COMO NOTARIO ROVENO DE  
BOGOTA D.C. RECIBE DEL Sr. JUAN MARIA RENDON  
C.C. No. 17.125.100 de 1307  
LAFRANCOL S.A.  
NIT. No. 890.301.463-8  
TEL: 622-04-66.  
BOGOTA D.C. 24 NOV 2009



DIANA BEATRIZ LOPEZ  
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

La Segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes Villamizar

Boleto No. 1772/79

Fecha 05 JUL 2002

*Qui Alvaro*





\*01\*



\* 8 7 7 4 5 3 9 9 \*

28

## CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 1

\*\*\*\*\*

## CERTIFICA:

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

SIGLA : LAFRANCOL S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTOBER 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 OCTOBER 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 AUGUST DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 27 DE AUGUST DE 2009 BAJO EL NRO. 9876 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD 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 |      |

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 2

\*\*\*\*\*

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

\*\*\* CONTINUA \*\*\*



**\*01\***

\* 8 7 7 4 5 4 0 0 \*

25

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 3

\*\*\*\*\*

|       |       |            |         |         |    |      |            |
|-------|-------|------------|---------|---------|----|------|------------|
| E.P.  | 3865  | 02/08/1990 | NOTARIA | TERCERA | DE | CALI | 13/08/1990 |
| 31708 | IX    |            |         |         |    |      |            |
| E.F.  | 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    |            |         |         |    |      |            |

CERTIFICA:

VIGENCIA: 29 DE SEPTEMBER DEL AÑO 2057

CERTIFICA:

OBJETO. LA COMPAÑIA SE CONSTITUYE CON EL OBJETO DE: A) 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. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. E) 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. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 4

\*\*\*\*\*

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.

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ÓRGANOS PRINCIPALES 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. 2) JUNTA DIRECTIVA. 3) REPRESENTANTES LEGALES.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL, ENTRE OTRAS: A) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACIÓN A LA SOCIEDAD; B) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACIÓN, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; C) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; D) DECRETAR LA PRÓRROGA DEL TÉRMINO DE DURACIÓN DE LA SOCIEDAD; E) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL, Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; F) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACIÓN ESTATUTARIA; G) DISPONER LA ESCISIÓN, FUSIÓN O TRANSFORMACIÓN DE LA SOCIEDAD; H) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; N) 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, PERO, NO SON DELEGABLES LAS COMPRENDIDAS EN EL PRIMER LITERAL DE ESTE ARTÍCULO; O) LAS QUE NATURALMENTE LE CORRESPONDAN COMO SUPREMA ENTIDAD DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD; S) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACIÓN Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS; T) ADOPTAR TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS Y EL INTERÉS DE LOS ACCIONISTAS Y DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. SUS SUPLENTE SERÁN PERSONALES.

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, ENTRE OTRAS: B) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, 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 ACCIONISTA A LAS PERSONAS QUE DEBEN CORRESPONDERLOS O LOS DESEMPEÑEN. C) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN

\*\*\* CONTINUA \*\*\*



\*01\*



\* 8 7 7 4 5 4 0 1 \*

30

## CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 5

\*\*\*\*\*

DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA H) AUTORIZAR POR VÍA GENERAL, LIBERALIDADES, BENEFICIOS O PRESTACIONES DE CARÁCTER EXTRALEGAL A FAVOR DEL PERSONAL DE LA SOCIEDAD. J) 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 CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACIÓN EMPRESARIAL. Q) CREAR LOS COMITÉS QUE ESTIME CONVENIENTES PARA ASESORAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO Y REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD EN DETERMINADOS ASUNTOS, FIJARLES SUS FUNCIONES Y SEÑALAR LA REMUNERACIÓN DE SUS MIEMBROS; R) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA. S) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$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. T) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES. U) 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.

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 6

\*\*\*\*\*

W) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS. BB) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES. CC) 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.

EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, PRESTARÁ SU ASESORÍA PERMANENTE A LA JUNTA DIRECTIVA CON LAS SIGUIENTES FUNCIONES: A) FIRMAR LAS CONVOCATORIAS DE LA ASAMBLEA GENERAL Y DE LA JUNTA DIRECTIVA. B) VIGILAR LA EJECUCIÓN DE LOS ACUERDOS ADOPTADOS, SIN PERJUICIO DEL CUMPLIMIENTO DE ESTA MISMA FUNCIÓN POR PARTE DEL PRESIDENTE O EL SECRETARIO DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA COMPAÑÍA. C) PROPONER LA CREACIÓN DE LOS ÓRGANOS ASESORES QUE ESTIME OPORTUNOS, INFORMANDO DE ELLO A LA JUNTA DIRECTIVA PARA SU APROBACIÓN POR ÉSTA. D) RENDIR ANUALMENTE INFORME DE SU ACTUACIÓN ANTE LA ASAMBLEA GENERAL Y SOMETER A APROBACIÓN LO CORRESPONDIENTE A LA JUNTA DIRECTIVA.

REPRESENTACIÓN LEGAL

LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA DELEGAN EN EL 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, SERÁN TAMBIÉN REPRESENTANTES LEGALES PRIMERO Y SEGUNDO DE LA SOCIEDAD. LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DE REPRESENTANTES LEGALES, Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS SIN LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS.

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

\*\*\* CONTINUA \*\*\*



\*01\*



\* 8 7 7 4 5 4 0 2 \*

31

# CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 7

\*\*\*\*\*

SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS 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 ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

ADEMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: A) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS 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

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 8

\*\*\*\*\*

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. B) 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)... D)... E)... F)... G) 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. I) 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. J)... K)... L) 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. M) 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. N) 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.

\*\*\* CONTINUA \*\*\*



\*01\*



\* 8 7 7 4 5 4 0 3 \*

32

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 9

\*\*\*\*\*

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

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 152 DEL 31 DE AUGUST DE 2009

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 01 DE SEPTEMBER DE 2009 No. 10031 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. 115 DEL 31 DE AUGUST DE 2009

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL

INSCRIPCION: 28 DE SEPTEMBER DE 2009 No. 11151 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

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 10

\*\*\*\*\*

C.C.17125100  
TERCER RENGLON  
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR  
C.C.80419709  
SUPLENTES  
PRIMER RENGLON  
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA  
C.C.66901857  
SEGUNDO RENGLON  
JUAN MANUEL RENDON VENTURA  
C.C.79939921  
TERCER RENGLON  
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ  
C.C.16684716

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARCH DE 2002  
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS  
INSCRIPCION: 09 DE SEPTEMBER DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX  
FUE(RON) NOMBRADO(S):  
REVISOR FISCAL  
ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA  
NIT.800026893-5

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE MAY DE 2008  
ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA  
INSCRIPCION: 23 DE MAY DE 2008 No. 5771 DEL LIBRO IX  
FUE(RON) NOMBRADO(S):  
REVISOR FISCAL PRINCIPAL  
ALFREDO LOPEZ CAMPO  
C.C.8241912  
REVISOR FISCAL SUPLENTE  
ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES  
C.C.16916373

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$20,000,000,000

\*\*\* CONTINUA \*\*\*



\*01\*



\* 8 7 7 4 5 4 0 4 \*

33

# CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 11

\*\*\*\*\*

NUMERO DE ACCIONES: 2,000,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL SUSCRITO: \$10,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 1,000,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL PAGADO: \$10,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 1,000,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

## CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004

INSCRIPCION: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005

INSCRIPCION: 06 DE MAYO DE 2005 No. 4983 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE JUNIO DE 2006

INSCRIPCION: 21 DE JUNIO DE 2006 No. 7526 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE NOVIEMBRE DE 2006

INSCRIPCION: 28 DE NOVIEMBRE DE 2006 No. 13380 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2006

INSCRIPCION: 21 DE DICIEMBRE DE 2006 No. 14301 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2007

INSCRIPCION: 21 DE DICIEMBRE DE 2007 No. 13604 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE OCTUBRE DE 2009

INSCRIPCION: 22 DE OCTUBRE DE 2009 No. 12216 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NIT. 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

ACTIVIDAD: A) LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C)

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 12

\*\*\*\*\*

FABRICACION, 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

NIT. 800223214-9

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.

NIT. 815003912

DOMICILIO:PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 40% Y LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A. POSEE EL 40% Y AMERICAN GENERICS S.A POSEE EL 19.97%

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 LIMA

NACIONALIDAD:PERU

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL

\*\*\*. CONTINUA \*\*\*



\*01\*



\* 8 7 7 4 5 4 0 5 \*

34

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 13

\*\*\*\*\*

93.0%

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S A

NIT. 800097402-6

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

ACTIVIDAD: DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO: ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD: ESTADOS UNIDOS

PRESUPUESTO DE CONTROL: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. POSEE EL 65.25%

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

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD LIMITADA

NIT. 890312050-7

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

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

ACTIVIDAD: TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRAFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222

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

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 14

\*\*\*\*\*

TERCEROS.

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA LTDA

NIT. 800182021-7

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A

NIT. 800226363-1

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.

DOMICILIO: SANTO DOMINGO REPUBLICA DOMINICANA

NACIONALIDAD: REPUBLICA DOMINICANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

ACTIVIDAD: FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPUBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: LA PARTICIPACION QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN  
LABORATORIO FRANCO- COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A., ES DE 96.8992%, LA FECHA DE LA  
PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO  
EN OCTUBRE DE 2008.

ACTIVIDAD: DEDICARSE A LA FABRICACION, PRODUCCION, EMPAQUE, COMERCIALIZACION,  
DISTRIBUCION, COMPRAVENTA, IMPORTACION, EXPORTACION Y/O REPRESENTACION DE TODO  
TIPO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, HIGIENICOS, COSMETICOS, ALIMENTICIOS,  
DIETETICOS Y BAJOS EN CALORIAS, VETERINARIOS, APARATOS E INSTRUMENTOS

\*\*\* CONTINUA \*\*\*



\*01\*



\* 8 7 7 4 5 4 0 6 \*

35

# CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 15

\*\*\*\*\*

QUIRURGICOS, MEDICOS, DENTALES Y VETERINARIOS. PODRA ADQUIRIR ACCIONES, PARTICIPACIONES O CUOTAS SOCIALES DE CUALQUIER CLASE DE COMPAÑIA, SEA NACIONAL O EXTRANJERA, PUDIENDO INTERVENIR EN LA FUNDACION O AUMENTO DE CAPITAL DE OTRAS SOCIEDADES QUE TENGAN OBJETOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRA CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO O EN ASOCIACION TODA CLASE DE PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCION, EMPAQUE, PROCESAMIENTO O CUALQUIER OTRA FORMA PARA LA COMERCIALIZACION EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL O ANIMAL.

## 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 2009

## CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A

UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI

FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994

RENOVO : POR EL AÑO 2009

## CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A

UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI

FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994

RENOVO : POR EL AÑO 2009

## CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734908- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A

UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

\*\*\* CONTINUA \*\*\*

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/24

HORA: 10:42:23

OPERACION: 02NDG1124025

PAGINA: 16

\*\*\*\*\*

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO  
EL NRO.734911- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO  
LAFRANCOL S.A

UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO  
EL NRO.734913- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO  
LAFRANCOL S.A

UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE  
MARCH DE 2009 .

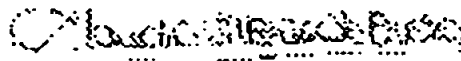
CERTIFICA:

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 24 DIAS DEL MES DE NOVEMBER DEL AÑO 2009 HORA: 10:40:50



36  
144

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 600176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,166  
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054911- -00003-0000

Fecha: 2009-11-26 16:21:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE            | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO   |
|------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| REYES Y REYES ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 130514193 | 26/11/2009 | 655,000.00 |
| REYES Y REYES ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 130514204 | 26/11/2009 | 574,000.00 |
| REYES Y REYES ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 130514215 | 26/11/2009 | 170,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO                            | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 287,000.00     |
|                                             | TOTAL :                       | \$ 287,000.00  |

SON: DOSCIENTOS OCHENTA / SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
Ian Raisbeck Llinas  
Apoderado

**Oficio N°:** 2578

|                |                   |          |
|----------------|-------------------|----------|
| <b>ASUNTO:</b> | Radicación PCT N° | 08-54911 |
|                | Trámite           | 011      |
|                | Evento            | 378      |
|                | Actuación         | 440      |
|                | Folios            | 026      |

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado del Laboratorio Franco Colombiano S.A. Lafranco S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Directora de Nuevas Creaciones (C).

26 FEB. 2010

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, \_\_\_\_\_.

202021