

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1

OPOSICION A:

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
Marcas de Productos o Servicios

☐ Marca Colectiva
☐ Marca de Certificación
☐ Lema Comercial

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 08 054.915
Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.
Apoderado: J. IAN RAISBECK.
Título de la nueva creación o denominación del signo:
PRODROGAS DE SULFONAMIDA HETEROAROMÁTICA.
Gaceta 611 del 31/12/2009, número de publicación 994.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: Lafrancol S.A.	IDENTIFICACION	
	Dirección: Carrera 1 No. 46-84 Teléfono: (092) 449.30.51 Fax: Domicilio: Cali – Valle	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890 301 463 -8	
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION	
		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655	

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:
Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, 16 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial),18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación: VER ANEXO

5

Comprobante de pago No. 10-25402 (Oposición) Fecha 15 de 11 de 2010
(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 08 054.915

TÍTULO SOLICITADO: PRODROGAS DE SULFONAMIDA
HETEROAROMÁTICA.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 611 del 31/12/2009, número de publicación
994.

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

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 08 054.915, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A., LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría 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, que se refiere a profármacos de sulfonamida de diversos fármacos, incumple con los requisitos indispensables para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

En primer lugar, es necesario resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en curso, específicamente en sus reivindicaciones 6, 7 y 12 a 18 se encuentra dirigido al uso de los profármacos que reivindica en la prevención de un ataque parasítico a los eritrocitos, para la terapia de reemplazo hormonal, para el control de fertilidad femenina, para la terapia o profilaxis de enfermedades causadas por hormonas en hombres y mujeres, para la terapia y profilaxis de endometriosis, carcinomas mamarios, carcinomas de la próstata o hipogonadismo, para la terapia o profilaxis de enfermedades que pueden estar influenciadas positivamente por la inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica y para la terapia de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, lo cual 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 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 desde ahora 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 carencia de nivel inventivo de la solicitud en cuestión, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que el término "profármaco" (prodrug) fue introducido por Albert en 1958¹ 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. Así mismo dicha persona medianamente versada en la materia debe reconocer que 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. Una somera revisión de la literatura revela la multiplicidad de objetivos que pueden justificar el diseño y preparación de profármacos, dentro de los cuales se pueden mencionar:

1. Enmascarar características organolépticas desagradables.
2. Estabilidad en medio acuoso.
3. Posibilitar otras vías de administración.
4. Modular la absorción sin afectar a la biodisponibilidad.
5. Exaltar la absorción.

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

6. Aumento de biodisponibilidad por disminución de efecto de Primer paso.
7. Lograr sinergia farmacodinámica.
8. Disminuir efectos adversos.

Tan intensa y prolifera ha sido la investigación en este campo tecnológico que en la actualidad existe un sistema clasificatorio basado en el lugar en donde se produce la transformación de profármaco a fármaco activo² y hasta es posible diseñar profármacos en donde se selecciona la enzima o el sistema metabólico que va ser el encargado de activar dicho profármaco³. En otras palabras la formación de profármacos es una estrategia farmacéutica ampliamente reconocida en el estado de la técnica para solventar dificultades que se pueda presentar con el fármaco en su forma original y la decisión de formar o no un profármaco para un principio activo cualquiera se basa en la evaluación de las condiciones de la formulación, la vía de administración, la biodisponibilidad y otros factores, y se sustenta en los resultados y la aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que aseguran la estabilidad, eficacia, eficiencia y seguridad de dicho profármaco como un medicamento terminado.

Prueba de lo anterior, es que en el estado de la técnica se pueden encontrar algunos documentos donde se hace mención explícita del uso de la sustitución con grupos sulfonamido para la obtención de profármacos de diversos compuestos activos, veamos:

1. A pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises at least one dosage unit comprising a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, the compound $X-SO_2-NHR^1$ or salt thereof being readily degradable *ex vivo* to the drug $X-SO_2-NH_2$; and where R^1 is a group, having no more than 8 carbon

(Publicación internacional WO/2003/041705 publicada el 22 de mayo 2003.)

² <http://www.mdpi.com/1424-8247/2/3/77/>

³ <http://www.aapsj.org/view.asp?art=ps020106>

The present invention provides novel prodrugs of a class of sulfonamide compounds that are inhibitors of aspartyl protease, in particular, HIV aspartyl protease. These prodrugs are characterized by excellent aqueous solubility, increased bioavailability and are readily metabolized into the active inhibitors *in vivo*. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising these prodrugs and methods of treating HIV infection in mammals using these prodrugs and the pharmaceutical compositions thereof.

(Publicación internacional WO/1999/33792 publicada el 08 de julio de 1999)

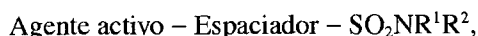
1. Un compuesto, que hace posible como profármaco y/o portador la absorción de un agente activo en los eritrocitos y/o la fijación de un agente activo a los eritrocitos,

caracterizado porque

la absorción del compuesto en y/o la fijación del compuesto a los eritrocitos se hace posible gracias a un grupo



donde R1 y R2, independientemente uno de otro, son un átomo de hidrógeno, un resto acilo, un resto alquilo, un resto cicloalquilo, un resto arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo y donde el compuesto es un profármaco que tiene la estructura siguiente:



Patente española ES 2256256 (Equivalente a la publicación internacional WO/2001/91797 publicada el 06 de diciembre de 2001)

1. A compound having the structure:



wherein:

X = a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID),

L = an optional linker/spacer,

Z = a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety.

(Publicación internacional WO/2002/00167 publicada el 03 de enero de 2002)

Como se puede apreciar en las anterioridades expuestas, no es nuevo el uso o la adición de grupos sulfonamido sustituidos para la formación de profármacos en el estado de la técnica. Si bien es cierto que en estos documentos no se hace mención explícita de los mismos compuestos reivindicados por la solicitud colombiana en cuestión, queda en evidencia la versatilidad del uso de estos grupos sulfonamido para la elaboración de profármacos de diversos tipos de principios activos, y por lo tanto estos documentos pueden ser una clara guía para la obtención de dichos compuestos expuestos por la solicitud en cuestión.

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 usos terapéuticos, y en segundo lugar porque carece de nivel inventivo al utilizar estrategias para modificar fármacos reconocidos con anterioridad en el estado de la técnica, tal y como lo es la formación de profármacos derivados de sulfonamida, lo que significa la simple adición de dicho grupo sulfonamido que posteriormente se romperá metabólicamente, liberando los correspondientes fármacos reconocidos en el estado de la técnica, que son los que realmente ejercen el mismo efecto terapéutico esperado.

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 y 18 de (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. 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:

- ✚ Portada y capítulo reivindicatorio de la publicación internacional WO/2003/041705 publicada el 22 de mayo 2003, la publicación internacional WO/1999/33792 publicada el 08 de julio de 1999, la patente española ES 2256256 (Equivalente a la publicación internacional WO/2001/91797 publicada el 06 de diciembre de 2006 y la publicación internacional WO/2002/00167 publicada el 03 de enero de 2002.

VI. ANEXOS

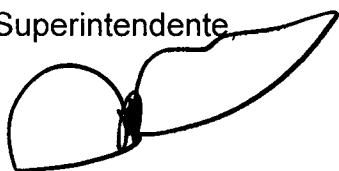
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

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.

Señor Superintendente



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 May 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/041705 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/42**, A61P 29/00 (74) Agent: **FORBES, James, C.**; Pharmacia Corporation, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/36253 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 12 November 2002 (12.11.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/350,596 13 November 2001 (13.11.2001) US (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHARMACIA CORPORATION** [US/US]; Corporate Patent Department, 800 N. Lindbergh Boulevard - 04E, St. Louis, MO 63167 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **KARIM, Aziz** [US/US]; 5225 Greenleaf, Skokie, IL 60077 (US). **NEMA, Sandeep** [IN/US]; 1526 Oxford Circle, Grayslake, IL 60030 (US). **EWING, Gary, D.** [US/US]; 8419 Finch Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/041705 A1

(54) Title: ORAL DOSAGE FORM OF A SULFONAMIDE PRODRUG SUCH AS PARECOXIB

(57) Abstract: A pharmaceutical composition that is substantially free of water comprises at least one orally deliverable dosage unit comprising a therapeutically effective amount of a sulfonamide prodrug and, where the prodrug is readily degradable *ex vivo*, has means to inhibit such degradation prior to oral administration. Illustratively the prodrug is parecoxib or a water-soluble salt thereof, and the composition has means to inhibit conversion of the parecoxib to valdecoxib. A method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject comprises (a) dissolving at least one dosage unit of such a composition in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle to form a solution, and (b) orally administering the solution to the subject before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises at least one dosage unit comprising a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where
5 X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, the compound $X-SO_2-NHR^1$ or salt thereof being readily degradable *ex vivo* to the drug $X-SO_2-NH_2$; and where R^1 is a group, having no more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl,
10 phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups; said composition being orally deliverable and having means to inhibit degradation of the compound $X-SO_2-NHR^1$ or salt thereof to the drug $X-SO_2-NH_2$ prior to oral administration.
15
2. The composition of Claim 1 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug.
- 20 3. The composition of Claim 1 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is selected from the group consisting of valdecoxib, celecoxib and deracoxib.
4. The composition of Claim 1 wherein the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is present as parecoxib free acid or as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt thereof.
- 25 5. The composition of Claim 4 wherein the amount of parecoxib or water-soluble salt thereof in each dosage unit is about 1 mg to about 200 mg.
6. The composition of Claim 4 wherein the amount of parecoxib or water-soluble salt thereof in each dosage unit is about 5 mg to about 120 mg.
7. The composition of Claim 4 wherein the amount of parecoxib or water-soluble salt thereof in each dosage unit is about 10 mg to about 100 mg.
30

8. The composition of Claim 4 having means to inhibit conversion of the parecoxib or water-soluble salt thereof to valdecoxib that comprises means to substantially prevent exposure of the composition to water.
9. The composition of Claim 8 wherein the means to substantially prevent
5 exposure of the composition to water comprises a sealed and substantially water-impermeable package or container.
10. The composition of Claim 8 wherein the means to substantially prevent exposure of the composition to water comprises a substantially water-impermeable coating.
- 10 11. The composition of Claim 4 having means to inhibit conversion of the parecoxib or water-soluble salt thereof to valdecoxib that comprises a formulation of the composition having substantially no amount of any excipient that tends to promote such conversion when in intimate contact with the parecoxib or water-soluble salt thereof.
- 15 12. The composition of Claim 4 having means to inhibit conversion of the parecoxib or water-soluble salt thereof to valdecoxib that comprises a formulation of the composition having an excipient that tends to promote such conversion and a barrier layer between said excipient and the parecoxib or water-soluble salt thereof.
- 20 13. The composition of Claim 4 that is substantially soluble in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle to form an orally deliverable solution.
14. The composition of Claim 13 that is in a form of a powder.
15. The composition of Claim 14 wherein the powder is prepared by a process comprising lyophilization.
- 25 16. The composition of Claim 13 that is in a form of a rapidly disintegrating tablet.
17. The composition of Claim 16 wherein the tablet is effervescent.
18. The composition of Claim 13, further comprising at least one agent to enhance an organoleptic property of the solution.
19. The composition of Claim 18 wherein the at least one agent to enhance an

organoleptic property of the solution is selected from the group consisting of sweeteners, flavoring agents and taste modulators.

20. The composition of Claim 18 wherein the at least one agent to enhance an organoleptic property of the solution is a sweetener.
- 5 21. The composition of Claim 20 wherein the sweetener is a soluble sugar selected from the group consisting of dextrose, fructose, sucrose and mannitol.
22. The composition of Claim 20 wherein the sweetener is a synthetic sweetener selected from the group consisting of saccharin, cyclamic acid, acesulfame, aspartame, neotame and salts thereof.
- 10 23. The composition of Claim 18 wherein the at least one agent to enhance an organoleptic property of the solution is a flavoring agent.
24. The composition of Claim 23 wherein the flavoring agent is selected from the group consisting of almond, anise, apple, apricot, bergamot, blackberry, blackcurrant, blueberry, cacao, caramel, cherry, cinnamon, clove, coffee,

15 coriander, cranberry, cumin, dill, eucalyptus, fennel, fig, ginger, grape, grapefruit, guava, hop, lemon, licorice, lime, malt, mandarin, molasses, nutmeg, orange, peach, pear, peppermint, raspberry, rose, spearmint, strawberry, tangerine, tea, vanilla and wintergreen flavors and synthetic simulations thereof.
25. An article of manufacture comprising a substantially water-impermeable

20 package, having contained therein a single dosage unit of an orally deliverable pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, and where R^1 is a group, having no

25 more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl,

30 alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl,

alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups.

26. The article of Claim 25 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug.
- 5 27. The article of Claim 25 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is selected from the group consisting of valdecoxib, celecoxib and deracoxib.
28. The article of Claim 25 wherein the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is present as parecoxib free acid or as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt thereof.
- 10 29. The article of Claim 28 wherein the composition is in a form of a powder and the package is a sealed container suitable when opened for addition of an aqueous vehicle wherein the composition can be dissolved.
30. The article of Claim 28 wherein the composition is in a form of a tablet and the package is a foil pack or blister pack.
- 15 31. The article of Claim 30 wherein a plurality of tablets are individually packaged in compartments of the foil pack or blister pack.
32. A method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject, the method comprising (a) dissolving, in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle, at least one dosage unit of a pharmaceutical composition that is
 - 20 substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug, and where R^1 is a group, having no more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl,
 - 25 alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl,
 - 30 alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups, to

form a solution; and (b) orally administering the solution to the subject before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

33. The method of Claim 32 wherein the selective COX-2 inhibitory drug is selected from the group consisting of valdecoxib, celecoxib and deracoxib.
- 5 34. The method of Claim 32 wherein the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is present as parecoxib free acid or as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt thereof.

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 311/00	A2	(11) International Publication Number: WO 99/33792 (43) International Publication Date: 8 July 1999 (08.07.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/27403 (22) International Filing Date: 23 December 1998 (23.12.98) (30) Priority Data: 60/068,806 24 December 1997 (24.12.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HALE, Michael, R. [US/US]; 42 Sunset Road, Bedford, MA 01730 (US). TUNG, Roger, D. [US/US]; 54 Richfield Road, Arlington, MA 01274 (US). BAKER, Christopher, T. [US/US]; Apartment 5, 23 Judith Lane, Waltham, MA 02154 (US). SPALTENSTEIN, Andrew [US/US]; 4105 Brewster Drive, Raleigh, NC 27606 (US). FURFINE, Eric, Steven [US/US]; 4133 Livingstone Place, Durham, NC 27707 (US). KALDOR, Istvan [US/US]; 7 Bonham Court, Durham, NC 27703 (US). KAZMIERSKI, Wieslaw, Mieczyslaw [US/US]; 1211 Stone Creek Way, Raleigh, NC 27615 (US). (74) Agents: HALEY, James, F., Jr.; Fish & Neave, 1251 Avenue of the Americas, New York, NY 10020 (US) et al.		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: PRODRUGS OS ASPARTYL PROTEASE INHIBITORS (57) Abstract The present invention relates to prodrugs of a class of sulfonamides which are aspartyl protease inhibitors. In one embodiment, this invention relates to a novel class of prodrugs of HIV aspartyl protease inhibitors characterized by favorable aqueous solubility, high oral bioavailability and facile <i>in vivo</i> generation of the active ingredient. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these prodrugs. The prodrugs and pharmaceutical compositions of this invention are particularly well suited for decreasing the pill burden and increasing patient compliance. This invention also relates to methods of treating mammals with these prodrugs and pharmaceutical compositions.		

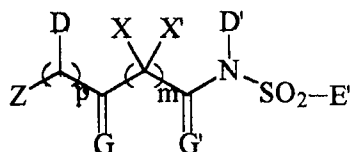
- 99 -

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I:

5



(I)

wherein:

10 each Z is selected from the group consisting of -N(D)SO₂E; -N(H)A; -N(D)A; -N(H)E; -N(H)C(O)N(D)(E); -N(H)-Ht; -Ht and -N(D)-Ht;

each A is independently selected from the group consisting of H; Ht; -R¹-Ht; -R¹-C₁-C₆ alkyl, 15 which may be optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, Ht, -O-Ht, -NR²-CO-N(R²)(R²), -NR²-CO-OR² and -CO-N(R²)(R²); and -R¹-C₂-C₆ alkenyl, which may be optionally substituted with one or more groups selected 20 from the group consisting of hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, Ht, -O-Ht, -NR²-CO-N(R²)(R²), -CO-N(R²)(R²) or R¹⁰;

each Ht is independently selected from the group consisting of C₃-C₇ cycloalkyl; C₅-C₇ cycloalkenyl; C₆-C₁₀ aryl; phenyl fused with 25 heterocycle; and heterocycle; wherein any member of said Ht may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of oxo, -OR², -R², -N(R²)(R²), -NHOH, -R²-OH, -CN, -CO₂R², -C(O)-N(R²)(R²), -S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)-C(O)-R², -C(O)-R², - 30 S(O)_n-R², -OCF₃, -S(O)_n-D, -N(R²)-S(O)₂(R²), halo, -CF₃, -NO₂, -R⁶, -O-R⁶, -C(O)N(D)(D) and -C(O)N(H)D, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -R¹⁰, -N(R²)(R¹⁰) or -N(R¹⁰)₂;

- 100 -

each D and D' is independently selected from the group consisting of R⁶; -N(R²)(R²); C₁-C₆ alkyl, which may be optionally substituted with one or more groups selected from C₃-C₆ cycloalkyl, -OR², -R³, -O-R⁶
 5 -S-R⁶ and R⁶; C₂-C₄ alkenyl, which may be optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of C₃-C₆ cycloalkyl, -OR², -R³, -O-R⁶ and R⁶; C₃-C₆ cycloalkyl, which may be optionally substituted with or fused with R⁶; and C₅-C₆
 10 cycloalkenyl, which may be optionally substituted with or fused with R⁶;

each E and E' is independently selected from the group consisting of Ht; -O-Ht; Ht-Ht; -O-R³; -NR²R³; C₁-C₆ alkyl, which may be optionally substituted with
 15 one or more groups selected from the group consisting of R¹⁰, R⁴ and Ht; and C₂-C₆ alkenyl, which may be optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of R¹⁰, R⁴ and Ht;

each R¹ is independently selected from the group consisting of -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-, -O-S(O)₂-, -NR²-S(O)₂-, -NR²-C(O)- and -NR²-C(O)-C(O)-;

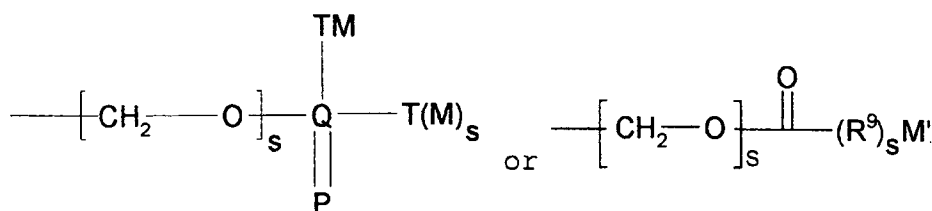
each R² is independently selected from the group consisting of H, -R⁶, and C₁-C₄ alkyl optionally substituted with R⁶;
 25

each R³ is independently selected from the group consisting of H, Ht, C₁-C₆ alkyl and C₂-C₆ alkenyl wherein any member of said R³, except H, may be optionally substituted with one or more substituents
 30 selected from the group consisting of -OR², -C(O)-NH-R², -S(O)_n-N(R²)(R²), Ht, -CN, -SR², -CO₂R², NR²-C(O)-R²;

each R⁴ is independently selected from the group consisting of -OR², -C(O)-NHR², -S(O)₂-NHR², halo, -NR²-C(O)-R², -CN, -N(R²)(R²), -NO₂, -C(O)N(D)(D) and
 35 -C(O)N(H)D;

- 101 -

each R^{10} is independently selected from



5

wherein each M is independently selected from H, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-\text{N(R}^2)_4$, $\text{C}_1\text{--C}_{12}\text{--alkyl}$, $\text{C}_2\text{--C}_{12}\text{--alkenyl}$, or $-\text{R}^6$; wherein 1 to 4 $-\text{CH}_2$ radicals of the alkyl or alkenyl group, other than the $-\text{CH}_2$ that is bound to T, is optionally replaced by a heteroatom group selected from O, S, S(O), S(O₂), or N(R²); and wherein any hydrogen in said alkyl, alkenyl or R⁶ is optionally replaced with a substituent selected from oxo, $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $\text{N(R}^2)_2$, $\text{N(R}^2)_3$, R^2OH , $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C(O)--N(R}^2)_2$, $\text{S(O)}_2\text{--N(R}^2)_2$, $\text{N(R}^2)\text{--C(O)--R}_2$, C(O)R^2 , $-\text{S(O)}_n\text{--R}^2$, OCF_3 , $-\text{S(O)}_n\text{--R}^6$, $\text{N(R}^2)\text{--S(O)}_2\text{(R}^2)$, halo, $-\text{CF}_3$, or $-\text{NO}_2$;

M' is H, $\text{C}_1\text{--C}_{12}\text{--alkyl}$, $\text{C}_2\text{--C}_{12}\text{--alkenyl}$, or $-\text{R}^6$; wherein 1 to 4 $-\text{CH}_2$ radicals of the alkyl or alkenyl group is optionally replaced by a heteroatom group selected from O, S, S(O), S(O₂), or N(R²); and wherein any hydrogen in said alkyl, alkenyl or R⁶ is optionally replaced with a substituent selected from oxo, $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{N(R}^2)_2$, $\text{N(R}^2)_3$, $-\text{R}^2\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C(O)--N(R}^2)_2$, $-\text{S(O)}_2\text{--N(R}^2)_2$, $-\text{N(R}^2)\text{--C(O)--R}_2$, $-\text{C(O)R}^2$, $-\text{S(O)}_n\text{--R}^2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S(O)}_n\text{--R}^6$, $-\text{N(R}^2)\text{--S(O)}_2\text{(R}^2)$, halo, $-\text{CF}_3$, or $-\text{NO}_2$;

T is O, S, N(R²)₂, or, when M is absent, H;

Q is P or S;

P is O or S; and

each s is independently 0 or 1;

R⁹ is C(R²)₂, O or N(R²); and wherein when Q is S, T is not S; and

- 102 -

each R⁶ is independently selected from the group consisting of aryl, carbocycle and heterocycle, wherein said carbocycle or heterocycle may be optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of oxo, -OR⁵, -R⁵, -N(R⁵)(R⁵), -N(R⁵)-C(O)-R⁵, -R⁵-OH, -CN, -CO₂R⁵, -C(O)-N(R⁵)(R⁵), halo and -CF₃;

each R⁵ is independently selected from the group consisting of H and C₁-C₃ alkyl;

10 each n is independently 1 or 2;
m is an integer selected from 1, 2 and 3;
p is an integer selected from 0 and 1;
each G and G' is independently selected from the group consisting of H₂ and O;

15 each X and X' is independently selected from the group consisting of hydrogen; -OH; -NH₂; -SH; D; -OR¹⁰, halogen and, if X and X' are taken together, oxygen;

20 provided that at least one X or X' is -OR¹⁰ and the other geminal X' or X is H; and
each Y is independently selected from the group consisting of hydrogen and D.

2. The compound according to claim 1
25 wherein G and G' are oxygen, and the X and X' on the carbon adjacent to the carbonyl are independently selected from the group consisting of H, OH, F, or taken together, oxygen.

30 3. The compound according to claim 1 wherein G and G' are oxygen and m is 1.

4. The compound according to claim 1
wherein G' is H₂, p is zero, and m is 1.

35

- 103 -

5. The compound according to claim 1 wherein G' is H₂, p is zero, and m is 2.

6. The compound according to claim 5 wherein G is H₂.

7. The compound according to claim 6 wherein Z is -N(D)A.

8. The compound according to claim 1 wherein G' is H₂, p is zero, m is 3, and one of X and X' is -OR¹⁰ and the other of X and X', if present, is H;

9. The compound according to any of claims 3-6 wherein:
each D and D' is independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, which may be optionally substituted with R⁶;

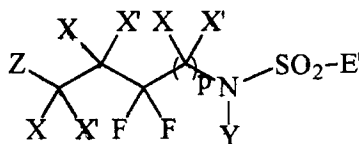
each E and E' is independently selected from C₅-C₆ aryl, which may be optionally substituted with R⁴;
each R⁴ is independently selected from the group consisting of -OR², -N(R²)(R²) and -NO₂;

each Z is independently selected from the group consisting of -N(H)Ht; -N(H)A; -N(D)A and -Ht;
each Ht is independently selected from the group consisting of C₆-C₁₀ aryl and 5-10 membered saturated or unsaturated heterocycle, wherein any member of said Ht may be optionally substituted with one or more substituents, the same or different, selected from the group consisting of -OR², R², -N(R²)(R²), -NO₂, -C(O)N(R²)(R²) and -S(O)_n-R⁶, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -R¹⁰, -N(R²)(R¹⁰) or -N(R¹⁰)₂; and

each A is independently selected from the group consisting of H; -R¹-Ht and -R¹-C₁-C₆ alkyl.

- 104 -

10. A compound of formula II:



(II)

5

wherein:

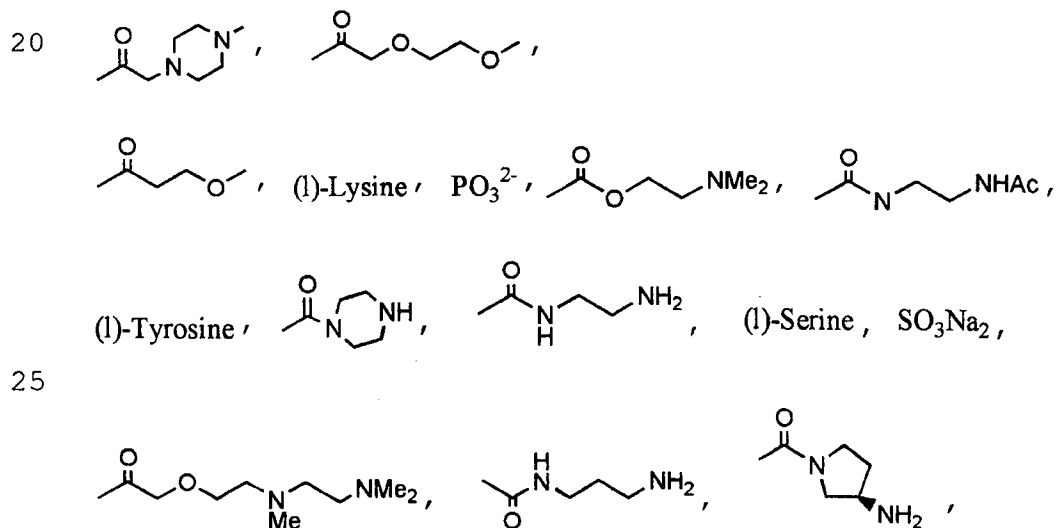
each Z, A, Ht, D, D', E, E', R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, M, M', T, Q, P, s, n, m, p, G, G', X, X', and Y is as defined in claim 1.

10

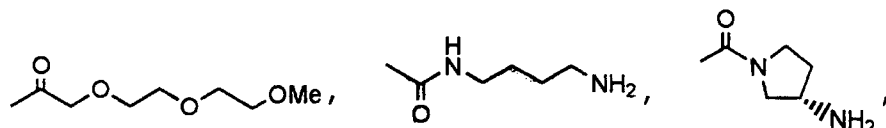
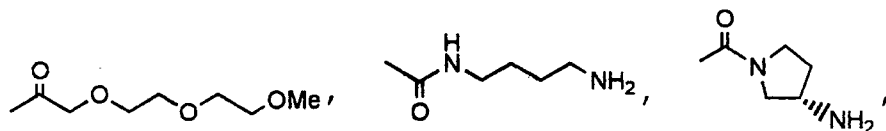
11. The compound according to any of claims 1-8 and 10 wherein E' is -Ht or -R²-Ht.

12. The compound according to claim 11 wherein E' is phenyl-R⁷.

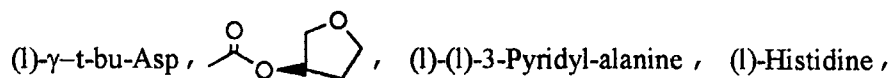
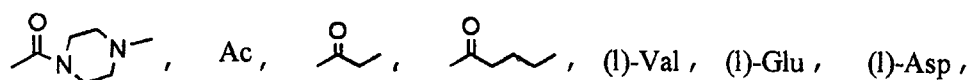
13. The compound according to any of claims 1-8 and 10-12 wherein R¹⁰ is selected from the group consisting of:



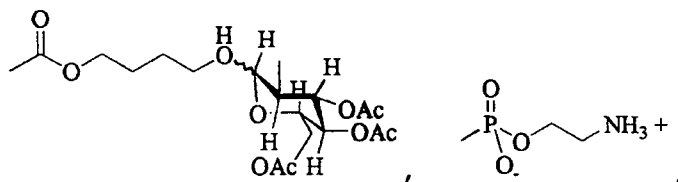
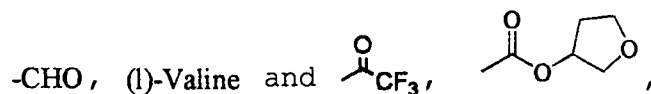
- 105 -



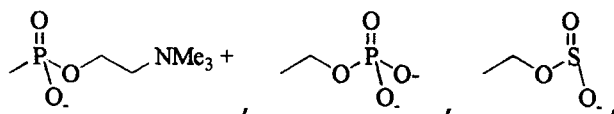
5



10



15



PO_3K_2 , PO_3Ca , PO_3 -spermine, PO_3 -(spermidine)₂ or PO_3 -(meglamine)₂.

20

14. A pharmaceutical composition, comprising a compound according to any one of claims 1 to 13 in an amount effective to treat infection by a virus that is characterized by an aspartyl protease; and a

- 106 -

pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle.

15. The pharmaceutical composition according
5 to claim 14, wherein said virus is HIV.

16. The pharmaceutical composition according
to claim 14, wherein said pharmaceutical composition is
formulated for oral administration.

10

17. The pharmaceutical composition according
to claim 14, further comprising one or more agents
selected from an anti-viral agent, an HIV protease
inhibitor other than a compound according to either of
15 claims 1 or 10, and an immunostimulator.

18. The pharmaceutical composition according
to claim 17, further comprising one or more agents
selected from zidovudine (AZT), zalcitabine (ddC),
20 didanosine (ddI), stavudine (d4T), 3TC, 935U83,
1592U89, 524W91, saquinavir (Ro 31-8959), L-735,524,
SC-52151, ABT 538 (A80538), AG 1341, XM 412, XM 450,
CPG 53,437, or tuscarasol.

19. A method for inhibiting aspartyl
25 protease activity in a mammal, comprising the step of
contacting administering to said mammal a
pharmaceutical composition according to claim 14.

20. A method for treating HIV infection in a
30 mammal comprising the step of administering to said
mammal a pharmaceutical composition according to any
one of claim 14.

- 107 -

25

21. The method according to claim 20,
wherein said mammal is additionally administered one or
more additional agents selected from an anti-viral
agent, an HIV protease inhibitor other than a compound
5 according to either of claims 1 or 10, and an
immunostimulator either as a part of a single dosage
form with said pharmaceutical composition or as a
separate dosage form.

10 22. The method according to claim 21,
wherein said additional agent is selected from
zidovudine (AZT), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI),
stavudine (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91,
saquinavir (Ro 31-8959), L-735,524, SC-52151, ABT 538
15 (A80538), AG 1341, XM 412, XM 450, CPG 53,437, or
tuscarasol.

23. The method according to claim 20,
wherein said step of administering comprises oral
20 administration.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 256 256**

⑤① Int. Cl.:

A61K 47/20 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/566 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/49 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **01943329 .1**
⑧⑥ Fecha de presentación : **08.05.2001**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1294402**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

⑤④ Título: **Compuestos que tienen un grupo sulfonamida y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.**

③⑦ Prioridad: **31.05.2000 DE 100 27 887**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2006

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2006

⑦③ Titular/es: **Schering AG.**
Mullerstrasse 178
13353 Berlin-Wedding, DE

⑦② Inventor/es: **Elger, Walter;**
Hillisch, Alexander;
Hedden, Annemarie;
Schwarz, Sigfrid y
Schöllkopf, Klaus

⑦④ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 256 256 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Dezember 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/91797 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 47/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: CRAMER, Eva-Maria; European Patent Attorney, Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05169
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 2001 (08.05.2001) (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, MA, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 27 887.6 31. Mai 2000 (31.05.2000) DE (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemerallee 12b, 14195 Berlin (DE). HILLISCH, Alexander [AT/DE]; Herderstrasse 28, 07743 Jena (DE). HEDDEN, Annemarie [DE/DE]; Saselkoppel 3, 22393 Hamburg (DE). SCHWARZ, Sigfrid [DE/DE]; Ottogerd-Mühlmann-Strasse 17, 07743 Jena (DE). SCHÖLLKOPF, Klaus [DE/DE]; Schramberger Strasse 34, 13467 Berlin (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOUNDS WITH A SULFONAMIDE GROUP AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN MIT EINER SULFONAMIDGRUPPE UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(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 $-SO_2NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 , 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.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als Prodrug und/oder Träger die Aufnahme eines Wirkstoffs in die Erythrozyten und/oder die Bindung eines Wirkstoffs an die Erythrozyten ermöglichen, wobei die Aufnahme der Verbindungen in und/oder die Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten durch eine Gruppe $-SO_2NR^1R^2$ ermöglicht wird, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Cyanogruppe oder eine Hydroxygruppe bedeuten. Durch die erfindungsgemäßen Prodrugs werden Wirkstoffe, wie körpereigene Substanzen, Naturstoffe und synthetische Substanzen mit therapeutisch wertvollen Eigenschaften mit hohem "first pass" Effekt sinnvoll oral verfügbar gemacht bzw. bezüglich oraler Aktivität entscheidend verbessert.

WO 01/91797 A2

ES 2 256 256 T3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que hace posible como profármaco y/o portador la absorción de un agente activo en los eritrocitos y/o la fijación de un agente activo a los eritrocitos,

caracterizado porque

la absorción del compuesto en y/o la fijación del compuesto a los eritrocitos se hace posible gracias a un grupo



donde R1 y R2, independientemente uno de otro, son un átomo de hidrógeno, un resto acilo, un resto alquilo, un resto cicloalquilo, un resto arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo y donde el compuesto es un profármaco que tiene la estructura siguiente:



donde el agente activo en su forma libre tiene un grupo funcional.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde la absorción del compuesto en y/o la fijación del compuesto a los eritrocitos se realiza por la vía de la hemoglobina, las proteínas de membrana y/o la carboanhidrasa.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 y/o 2, donde la absorción del compuesto en y/o por la fijación del compuesto a los eritrocitos se forma un depósito del agente activo en los eritrocitos, con lo cual una parte esencial del agente activo en el cuerpo se encuentra en los eritrocitos.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, donde el compuesto está enriquecido en los eritrocitos en torno al factor de 10 a 1000 por encima del nivel en plasma.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto es un compuesto que despliega su acción en los eritrocitos.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde uno de los restos R¹ y R² significa un átomo de hidrógeno.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² significan átomos de hidrógeno.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto y/o el agente activo contenido en el compuesto impide la invasión de los eritrocitos por los parásitos.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, donde el agente activo es un agente antimalaria, tal como arte-éter, artesunato, cloroquina, primaquina, piritamina, mefloquina, proguanil, cinchonidina, cinchonina, hidroxiloroquina, pamaquina, primaquina, pirimetamina, quinina o un derivado de quinina, tal como bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dihidrobromuro de quinina, dihidrocloruro de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, hidroyoduro de quinina, hidroccloruro de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

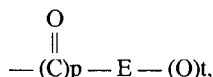
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el efecto terapéuticamente deseado se produce por liberación, particularmente disociación hidrolítica del agente activo contenido en el profármaco y/o de sus metabolitos.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, donde n es 1 y el grupo funcional es un grupo -COOH, que junto con el espaciador y con el grupo SO₂NH₂ forma un grupo -C(O)-espaciador-SO₂NH₂.

12. Un compuesto según la reivindicación 10, donde el espaciador es un grupo -A-B-(O)_s-, donde s es un número 0 ó 1, A representa S, O o NR³, donde R³ es un átomo de hidrógeno, un resto alquilo o un resto acilo, y B se selecciona de un grupo alquileo, un grupo arileo, un grupo alquilenarilo, o un grupo alquilenarilalquilo, que están eventualmente sustituidos.

13. Un compuesto según la reivindicación 7, donde n es 1 y el grupo funcional es un grupo -YH, que junto con el espaciador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -Y-espaciador-SO₂NH₂, donde Y representa S, O o NR⁴, donde R⁴ es un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, o un resto acilo, o NR⁴ forma parte de un sistema de anillos heterocíclicos.

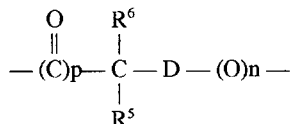
14. Un compuesto según la reivindicación 13, donde el espaciador es un grupo



ES 2 256 256 T3

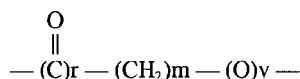
donde t y p son un número 0 ó 1, y E se selecciona de un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarilo o un grupo alquilenarilenalquilo, que están eventualmente sustituidos.

15. Un compuesto según la reivindicación 13, donde el espaciador significa un grupo



donde q y n son un número 0 ó 1, R⁵ y R⁶, independientemente uno de otro, significan átomos de hidrógeno o un resto alquilo, y D significa un grupo arileno, particularmente un grupo fenileno, que puede estar eventualmente sustituido.

16. Un compuesto según la reivindicación 11, donde el espaciador significa un grupo



donde r y v son un número 0 ó 1 y m significa un número de 1 a 15.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, donde el grupo funcional es un grupo -OH.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6-17, donde el agente activo se selecciona de andrógenos, anabolizantes, antiandrógenos, estrógenos, gestágenos, glucocorticoides, amebicidas, anti-diuréticos, antigonadotropinas, agentes ulcero-terapéuticos, neurofármacos, antagonistas de los receptores de dopamina, dopamina, apomorfina, melatonina y péptidos, tales como GnRH y otros péptidos con actividad de regulación hipotalámica.

19. Un compuesto según la reivindicación 18, donde el agente activo es un andrógeno y el grupo funcional es el grupo 17-hidroxi o el grupo 3-carbonilo del andrógeno.

20. Un compuesto según la reivindicación 19, donde el andrógeno es testosterona.

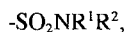
21. Un compuesto según la reivindicación 18, donde el agente activo es estrógeno y el grupo funcional es un grupo 3-, 16- o 17-hidroxi o grupo 17-carbonilo.

22. Un compuesto según la reivindicación 21, donde el agente activo se selecciona de estradiol, estriol o estrona.

23. Un compuesto según la reivindicación 18, donde el agente activo es un gestágeno y el grupo funcional es un grupo 17-hidroxi o un grupo 3-carbonilo.

24. Un compuesto según la reivindicación 23, donde el agente activo se selecciona de noretisterona, dienogest, drospirenona o levonorgestrel.

25. Empleo de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la preparación de un medicamento formador de depósito, que hace posible como profármaco y/o portador la absorción de un agente activo en los eritrocitos y/o la fijación de un agente activo a los eritrocitos, donde la absorción del compuesto en y/o la fijación del compuesto a los eritrocitos se hace posible gracias a un grupo



y donde R¹ y R² son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un resto acilo, un resto alquilo, un resto cicloalquilo, un resto arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxi, y donde el compuesto es un profármaco, que tiene la estructura siguiente:



donde el agente activo tiene en su forma libre un grupo funcional.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/00167 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K**
- (21) International Application Number: PCT/US01/19750
- (22) International Filing Date: 19 June 2001 (19.06.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/602,688 23 June 2000 (23.06.2000) US
09/715,767 17 November 2000 (17.11.2000) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier applications:
US 09/602,688 (CON)
Filed on 23 June 2000 (23.06.2000)
US 09/715,767 (CON)
Filed on 17 November 2000 (17.11.2000)
- (71) Applicant (for all designated States except US): **MEDINOX, INC.** [US/US]; Suite 201, 11575 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **LAI, Ching-San** [US/US]; 209 Lolita Street, Encinitas, CA 92024 (US).
- (74) Agents: **REITER, Stephen, E.** et al.; Foley & Lardner, 23rd Floor, 402 West Broadway, San Diego, CA 92101-3542 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/00167 A2

(54) Title: MODIFIED FORMS OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE AGENTS AND USES THEREFOR

(57) Abstract: In accordance with the present invention, there are provided modified forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Modified NSAIDs according to the invention provide a new class of anti-inflammatory agent which provides the therapeutic benefits of NSAIDs while causing a much lower incidence of side-effects than typically observed with such agents.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the structure:

5



wherein:

- 10 X = a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID),
L = an optional linker/spacer,
Z = a sulfur-containing functional group containing an optionally
substituted hydrocarbyl moiety.

2. A compound according to claim 1 wherein said NSAID is
15 acetaminophen, aspirin, ibuprofen, choline magnesium salicylate, choline salicylate,
diclofenac, diflunisal, etodolac, fenprofen calcium, flurobiprofen, indomethacin,
ketoprofen, carprofen, indoprofen, ketorolac tromethamine, magnesium salicylate,
meclofenamate sodium, mefenamic acid, oxaprozin, piroxicam, sodium salicylate,
sulindac, tolmetin, meloxicam, nabumetone, naproxen, lornoxicam, nimesulide,
20 indoprofen, remifenzone, salsalate, tiaprofenic acid, or flosulide.

3. A compound according to claim 2 wherein said NSAID is naproxen,
aspirin, ibuprofen, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, or carprofen.

- 25 4. A compound according to claim 1 wherein the sulfur-containing
functional group is sulfonate, reverse sulfonate, sulfonamide, reverse sulfonamide,
sulfone, sulfinate, or reverse sulfinate.

5. A compound according to claim 4 wherein the sulfur-containing
30 functional group is sulfonate or reverse sulfonate.

6. A compound according to claim 5 wherein the sulfur-containing functional group is an optionally substituted aromatic sulfonate.
- 5
7. A compound according to claim 6 wherein said aromatic sulfonate is tosylate or brosylate.
8. A compound according to claim 5 wherein the sulfur-containing functional group is an optionally substituted C1 to C10 alkyl sulfonate.
- 10
9. A compound according to claim 8 wherein the alkyl sulfonate is mesylate or triflate.
- 15
10. A compound according to claim 4 wherein the sulfur-containing functional group is a sulfone.
11. A compound according to claim 10 wherein the sulfur-containing functional group is an optionally substituted C₁ to C₁₀ alkyl sulfone.
- 20
12. A compound according to claim 11 wherein said sulfone is methyl sulfone, ethyl sulfone.
13. A compound according to claim 10 wherein the sulfur-containing functional group is an optionally substituted aromatic sulfone.
- 25
14. A compound according to claim 13 wherein the sulfur-containing functional group is a p-substituted aromatic sulfone.

15. A compound according to claim 4 wherein the sulfur-containing functional group is a sulfonamide or reverse sulfonamide.

16. A compound according to claim 15 wherein the sulfur-containing functional group is an optionally substituted C₁ to C₁₀ alkyl sulfonamide.

17. A compound according to claim 16 wherein the sulfur-containing functional group is methyl sulfonamide.

18. A compound according to claim 15 wherein the sulfur-containing functional group is an optionally substituted aromatic sulfonamide.

19. A compound according to claim 18 wherein the sulfur-containing functional group is toluene sulfonamide.

20. A compound according to claim 4 wherein the sulfur-containing functional group is a sulfinic acid or reverse sulfinic acid.

21. A compound according to claim 1 wherein L, when present, has the structure:

W-R-

wherein:

R is optional, and when present is alkylene, substituted alkylene, cycloalkylene, substituted cycloalkylene, heterocyclic, substituted heterocyclic, oxyalkylene, substituted oxyalkylene, alkenylene, substituted alkenylene, arylene, substituted arylene, alkarylene, substituted alkarylene, aralkylene or substituted aralkylene, and

W is ester, reverse ester, thioester, reverse thioester, amide, reverse amide, phosphate, phosphonate, imine or enamine.

22. A formulation comprising a compound according to claim 1 in a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

23. A formulation according to claim 22 wherein said pharmaceutically acceptable carrier is a solid, solution, emulsion, dispersion, micelle or liposome.

24. A formulation according to claim 22 wherein said pharmaceutically acceptable carrier further comprises an enteric coating.

25. A method for the alleviation of side effects induced by the administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) to a subject, said method comprising chemically modifying said NSAID prior to administration to a subject, wherein said NSAID is chemically modified so as to

- a) reduce the maximum concentration ($C_{\max}$) relative to the unmodified NSAID and
- b) maintain a therapeutically effective concentration of said NSAID in plasma upon administration to said subject.

26. The method according to claim 25, wherein the $C_{\max}$ is reduced relative to the unmodified NSAID by about 10% to 90 %.

27. The method according to claim 26, wherein the $C_{\max}$ is reduced relative to the unmodified NSAID by about 20% to 80 %.

28. The method according to claim 27, wherein the $C_{\max}$ is reduced relative to the unmodified NSAID by about 40% to 70 %.

29. The method according to claim 25, wherein the NSAID is chemically modified so as to achieve a $C_{\max}$ upon administration at or below the IC_{50} value for COX 1 enzyme.

30. The method according to claim 25, wherein the NSAID is chemically modified by covalent attachment thereto of a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety.

5

31. The method according to claim 30, wherein said sulfur-containing functional group is sulfonate, reverse sulfonate, sulfonamide, reverse sulfonamide, sulfone, sulfoxide, sulfinic acid, or reverse sulfinic acid.

10

32. The method according to claim 25, wherein the NSAID is acetaminophen, aspirin, ibuprofen, choline magnesium salicylate, choline salicylate, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenpropfen calcium, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, carprofen, indoprofen, ketorolac tromethamine, magnesium salicylate, meclofenamate sodium, mefenamic acid, oxaprozin, piroxicam, sodium salicylate, sulindac, tolmetin, meloxicam, nabumetone, naproxen, lornoxicam, nimesulide, indoprofen, remifenzone, salsalate, tiaprofenic acid, or flosulide.

15

33. The method according to claim 32 wherein said NSAID is naproxen, aspirin, ibuprofen, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, carprofen, or etodolac.

20

34. The method according to claim 25 wherein the NSAID is administered to a subject for the treatment of a pathological condition.

25

35. The method according to claim 34 wherein said pathological condition is inflammation.

36. The method according to claim 34 wherein the NSAID is administered to a subject for the treatment of analgesia.

37. A method for alleviating the systemic toxicity of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), said method comprising chemically modifying said NSAID prior to administration to a subject, wherein said NSAID is chemically modified so as to

- 5 a) reduce the maximum concentration ($C_{\max}$) relative to the unmodified NSAID and
- b) maintain a therapeutically effective concentration of said NSAID in plasma upon administration to said subject.

10 38. A method for reducing the maximum concentration in plasma achieved upon administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), said method comprising modifying the NSAID by covalent attachment thereto of a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety.

15 39. A method for the controlled release *in vivo* of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), said method comprising chemically modifying the NSAID so as to reduce the maximum concentration ($C_{\max}$) achieved in plasma upon administration to a subject.

20 40. The method according to claim 39, said chemical modification comprising the covalent attachment thereto of a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety.

25 41. A method for the treatment of a subject afflicted with a pathological condition, said method comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of a chemically modified non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID),

 wherein the NSAID is effective for treatment of said condition, and
 wherein the modified NSAID has a reduced $C_{\max}$ value.

37

42. The method according to claim 41, wherein said pathological condition is septic shock, hemorrhagic shock, anaphylactic shock, toxic shock syndrome, ischemia, cerebral ischemia, administration of cytokines, overexpression of cytokines, ulcers, inflammatory bowel disease, diabetes, arthritis, asthma, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cirrhosis, allograft rejection, encephalomyelitis, meningitis, pancreatitis, peritonitis, vasculitis, lymphocytic choriomeningitis, glomerulonephritis, uveitis, ileitis, inflammation, burn, infection, hemodialysis, chronic fatigue syndrome, stroke, cancers, cardiopulmonary bypass, ischemic/reperfusion injury, gastritis, adult respiratory distress syndrome, cachexia, myocarditis, autoimmune disorders, eczema, psoriasis, heart failure, heart disease, atherosclerosis, dermatitis, urticaria, systemic lupus erythematosus, AIDS, AIDS dementia, chronic neurodegenerative disease, pain, priapism, cystic fibrosis, amyotrophic lateral sclerosis, schizophrenia, depression, premenstrual syndrome, anxiety, addiction, headache, migraine, Huntington's disease, epilepsy, neurodegenerative disorders, gastrointestinal motility disorders, obesity, hyperphagia, solid tumors, malaria, hematologic cancers, myelofibrosis, lung injury, graft-versus-host disease, head injury, CNS trauma, hepatitis, renal failure, liver disease, drug-induced lung injury, myasthenia gravis (MG), ophthalmic diseases, post-angioplasty, restenosis, angina, or coronary artery disease.

43. The method according to claim 42, wherein said pathological condition is arthritis.

44. The method according to claim 43, wherein said arthritis is rheumatoid arthritis or osteoarthritis.

45. The method according to claim 42, wherein said pathological condition is headache.

46. The method according to claim 45, wherein said headache is a migraine.

47. The method according to claim 42, wherein said pathological condition is pre-menstrual syndrome.

48. The method according to claim 42, wherein said pathological condition
5 is pain.

49. The method according to claim 48, wherein said pain is chronic pain.

50. The method according to claim 48, wherein said pain is post-surgical
10 pain.

51. In a method for the administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) to a subject for the treatment of a pathological condition, the improvement comprising modifying the NSAID so as to reduce the C_{max} value achieved
15 upon administration to a subject.

52. A method for the preparation of a modified non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) having reduced propensity to induce side effects, said method comprising modifying the NSAID so as to reduce the C_{max} value achieved upon
20 administration to a subject.

53. In a method for the administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) to a subject for the treatment of a pathological condition, the improvement comprising directly or indirectly covalently attaching said NSAID to a
25 sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety prior to administration thereof to said subject.

54. The method of claim 53 wherein said pathological condition is septic shock, hemorrhagic shock, anaphylactic shock, toxic shock syndrome, ischemia,
30 cerebral ischemia, administration of cytokines, overexpression of cytokines, ulcers,

inflammatory bowel disease, diabetes, arthritis, asthma, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cirrhosis, allograft rejection, encephalomyelitis, meningitis, pancreatitis, peritonitis, vasculitis, lymphocytic choriomeningitis, glomerulonephritis, uveitis, ileitis, inflammation, burn, infection, hemodialysis, chronic fatigue syndrome, stroke, cancers, cardiopulmonary bypass, ischemic/reperfusion injury, gastritis, adult respiratory distress syndrome, cachexia, myocarditis, autoimmune disorders, eczema, psoriasis, heart failure, heart disease, atherosclerosis, dermatitis, urticaria, systemic lupus erythematosus, AIDS, AIDS dementia, chronic neurodegenerative disease, chronic pain, priapism, cystic fibrosis, amyotrophic lateral sclerosis, schizophrenia, depression, premenstrual syndrome, anxiety, addiction, migraine, Huntington's disease, epilepsy, neurodegenerative disorders, gastrointestinal motility disorders, obesity, hyperphagia, solid tumors, malaria, hematologic cancers, myelofibrosis, lung injury, graftversushost disease, head injury, CNS trauma, hepatitis, renal failure, liver disease, druginduced lung injury, myasthenia gravis (MG), ophthalmic diseases, postangioplasty, restenosis, angina, or coronary artery disease.

55. In the treatment of a subject suffering from a pathological condition by administration thereto of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), the improvement comprising covalently attaching said NSAID to a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety prior to administration thereof to said subject.

56. A method for the treatment of a subject afflicted with a pathological condition, said method comprising administering to said subject an effective amount of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID),

wherein said NSAID is effective for treatment of said condition, and

wherein said NSAID has been modified by the direct or indirect covalent attachment thereto of a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety.

57. A method for the preparation of a protected form of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), said method comprising directly or indirectly covalently attaching a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety to said NSAID.

58. A method according to claim 57 wherein said NSAID is acetaminophen, aspirin, ibuprofen, choline magnesium salicylate, choline salicylate, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenpropfen calcium, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, carprofen, indoprofen, ketorolac tromethamine, magnesium salicylate, meclofenamate sodium, mefenamic acid, oxaprozin, piroxicam, sodium salicylate, sulindac, tolmetin, meloxicam, nabumetone, naproxen, lornoxicam, nimesulide, indoprofen, remifenzone, salsalate, tiaprofenic acid, or flosulide.

59. A method for reducing the side effects induced by administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) to a subject, said method comprising directly or indirectly covalently attaching a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety to said NSAID prior to administration to said subject.

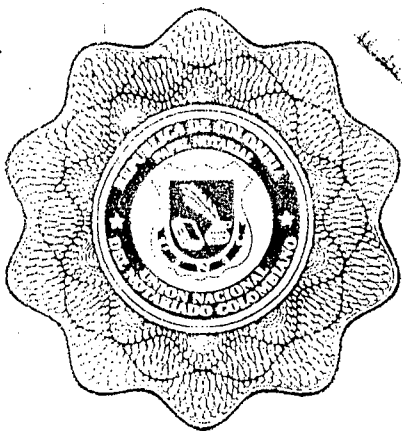
20

60. A method for enhancing the effectiveness of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), said method comprising directly or indirectly covalently attaching a sulfur-containing functional group containing an optionally substituted hydrocarbyl moiety to said NSAID.

25

61. A method for the prevention or treatment of an inflammatory or infectious disease in a subject in need thereof, said method comprising administering to said subject an amount of the compound of claim 1 effective to alleviate said condition.

30



1658

B

AA 8567146

91

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE
JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002).

ACTO:

1.- PODER ESPECIAL.

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No.

890.301.463-8

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.
79.152.473 de Usaquén - Bogotá.

DIANA BEATRIZ LOPEZ

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

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ,

NOTARIA TREINTA Y TRES (33)

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,

vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de

ciudadanía número

expedida en Bogotá

manifestó:

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante

Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL

S.A, sociedad comercial organizada y existente

conforme a las leyes colombianas, con domicilio y

sede principal en Cali - Valle, constituida mediante

escritura pública número

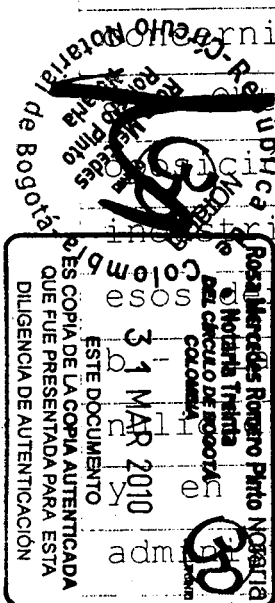
De la Notaría

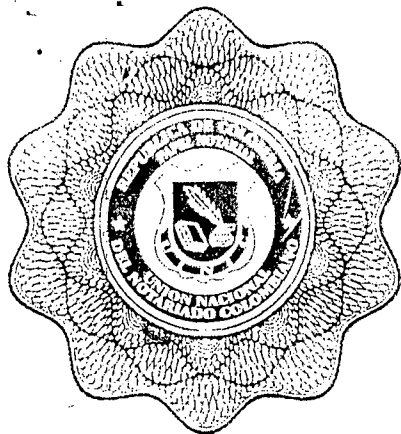
De fecha

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

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, vecino de Bogotá, 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 Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción especialmente ante las el orden administrativo y judicial, como NOVENO DE BOGOTÁ D.C. deslindando esta copia por certificación, y en la que autentica del correspondiente al 16 ABR. 2009

concerniente a los siguientes asuntos:-----
 oposición, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----
 acciones de oposición, cancelación, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que





16583

AA 8567152

42

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 éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes como

NOTARIO NOVENO DE
BOGOTÁ, D.C. después de la
confrontación auténtica 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. 31 MAR 2010

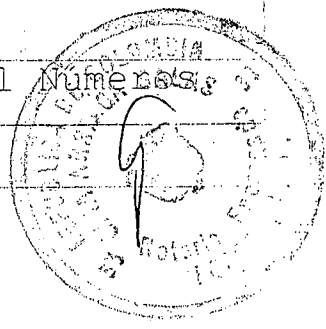
HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído 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 Números
AA 8567146, 8567152.

República de Colombia
Notaría Pública
Rosario Pinilla
Notaria
BOGOTÁ, D.C.
31 MAR 2010
ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DE LA COPIA AUTÉNTICA
QUE FUE PRESENTADA PARA ESTA
DILIGENCIA DE AUTENTICACIÓN

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2010
NOTARIO NOVENO DE
BOGOTÁ, D.C.



RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

C.C. No. 4.125.100 de Bogotá

Nit. No. 890.30f.463-8

ACCEPTO :

C.C. No. 79.152,473

TEL: 621-2631

AR

DIANA BEATRIZ LOPEZ
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

República de Colombia
 Notaría de Bogotá
 Notario Público
 30 MAR 2010
 Este documento es copia de la copia autenticada que fue presentada para esta diligencia de autenticación
 Notaría Treinta y Cuatro del Círculo de Bogotá
 C. C. 30 MAR 2010

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 Rely

503: Dcto. 1772/79

03 JUL 2012

John Adams





01



* 9 1 7 5 1 6 1 1 *

43

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 1

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL TELEFONO 8861321.

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 SEPTEMBER 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	

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 2

20089

E.P. 1725 24/07/1962 NOTARIA CUARTA DE CALI 26/07/1962

24528

E.P. 1824 31/07/1963 NOTARIA CUARTA DE CALI 14/08/1963

26360

E.P. 2422 25/10/1963 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/10/1963

26717

E.P. 1720 16/09/1964 NOTARIA CUARTA DE CALI 22/09/1964

28406

E.P. 101 31/01/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 01/02/1966

31039

E.P. 552 21/03/1968 NOTARIA CUARTA DE CALI 01/04/1968

35711

E.P. 4964 12/12/1972 NOTARIA CUARTA DE CALI 16/01/1973

2975 IX

E.P. 1956 30/05/1973 NOTARIA CUARTA DE CALI 13/06/1973

4337 IX

E.P. 4964 12/12/1972 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/11/1973

5994 IX

E.P. 5579 12/11/1973 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/11/1973

5995 IX

E.P. 4406 30/09/1974 NOTARIA CUARTA DE CALI 28/11/1974

10887 IX

E.P. 192 03/02/1978 NOTARIA CUARTA DE CALI 14/02/1978

25355 IX

E.P. 3479 07/09/1979 NOTARIA CUARTA DE CALI 19/09/1979

34204 IX

E.P. 4274 12/12/1984 NOTARIA NOVENA DE CALI 19/12/1984

73088 IX

E.P. 1155 21/05/1985 NOTARIA SEPTIMA DE CALI 03/06/1985

76917 IX

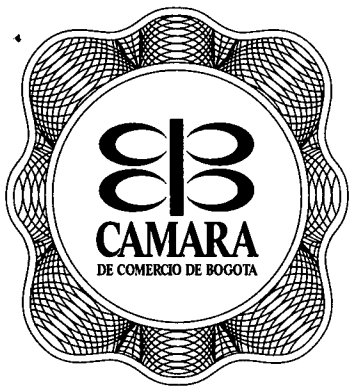
E.P. 1553 20/06/1986 NOTARIA SEPTIMA DE CALI 08/07/1986

85997 IX

E.P. 1458 09/06/1987 NOTARIA SEPTIMA DE CALI 24/12/1987

3508 IX

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 2 *

44

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 3

E.P. 7222 13847 IX	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/12/1988
E.P. 4530 21508 IX	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/09/1989
E.P. 3865 31708 IX	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/08/1990
E.P. 8305 557 IX	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI	23/01/1996
E.P. 4559 7911 IX	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999
E.P. 6.004 13371 IX	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004
E.P. 6241 625 IX	27/12/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/01/2007
E.P. 389 1880 IX	07/02/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/02/2008
E.P. 1907 5950 IX	11/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/05/2009
E.P. 3672 9876 IX	24/08/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/08/2009

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 4

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 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

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 3 *

45

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 5

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 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 SMLLV) 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 SMLLV), 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 6

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.

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

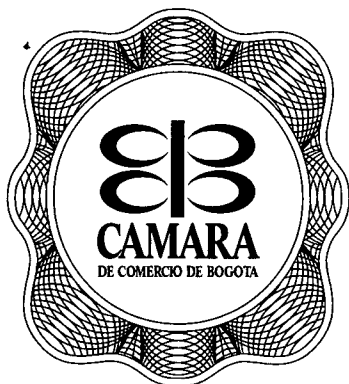
LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA DELEGAN EN EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, ASÍ COMO LA GESTIÓN Y EJECUCIÓN DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD, SERÁ DESIGNADO POR LA JUNTA DIRECTIVA 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

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 4 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 7

ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS CON SUJECCIÓN A LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS PARA EL PRESIDENTE EJECUTIVO QUIEN ES EL TERCER REPRESENTANTE LEGAL.

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 8

REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMLV); 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 10

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON

C.C.38979831

SEGUNDO RENGLON

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C.17125100

TERCER RENGLON

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR

C.C.80419709

SUPLENTE

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

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 6 *

48

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 11

ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES
C.C.16916373

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$20,000,000,000
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 03 DE DICIEMBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 28 DE DICIEMBRE DE 2009 BAJO EL NRO. 14869 DEL LIBRO IX
CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:
CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES BRITÁNICAS
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES
CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT: 890301463-8
DOMICILIO: CALI VALLE
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004
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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 12

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

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 23 DE FEBRERO DE 2010

INSCRIPCION: 25 DE FEBRERO DE 2010 No. 2203 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, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) 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

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 7 *

49

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 13

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 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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 14

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 TERCEROS.

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA LTDA

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

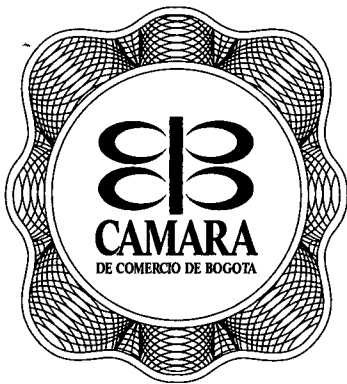
PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 3, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 8 *

50

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 15

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 PARTICIPACIÓN QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A., ES DE 96.8992%, LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCIÓN COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACIÓN SE HIZO EN OCTUBRE DE 2008.

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

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.

NIT: 900.104.555-8

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 16

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: LA PARTICIPACION QUE TIENE LAFRANCOL S.A. EN DICHA SOCIEDAD ES DE 39.9%.

ACTIVIDAD: EL OBJETO PRINCIPAL DE LA SOCIEDAD ES EL DESARROLLO, FABRICACION O PRODUCCION, DIRECTAMENTE O A TRAVES DE TERCEROS EN CUALQUIER MODALIDAD NEGOCIAL, LA COMERCIALIZACION Y DISTRIBUCION, NACIONAL O INTERNACIONAL, DE TODA CLASE DE ARTICULOS DE GENERO FARMACEUTICO, ESPECIFICAMENTE DE MEDICAMENTOS ESA ACTIVIDAD PRINCIPAL CONLLEVA LA HABILITACION PARA DESARROLLAR TODA OTRA CONEXA O NECESARIA, INCLUYENDO DE MANERA ESPECIAL PERO NO LIMITATIVA, LA INVESTIGACION FARMACEUTICA, EL DESARROLLO DE PRODUCTOS MEDICOS Y FARMACEUTICOS, EQUIPOS MEDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y EN GENERAL, TODO AQUELLO VINCULADO A LA PROTECCION DE LA SALUD HUMANA.

PODRA EFECTUAR LA INVERSION EN BIENES INMUEBLES, URBANOS O RURALES Y LA ADQUISICION, ADMINISTRACION, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACION DE LOS MISMOS.

LA INVERSION DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSATILES Y PARTES DE INTERES EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASI COMO LA NEGOCIACION DE TODA CLASE DE DERECHOS DE CREDITO.

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 2010

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 APRIL DE 1994

RENOVO : POR EL AÑO 2010

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

*** CONTINUA ***



01



* 9 1 7 5 1 6 1 9 *

51

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 17

LAFRANCOL S.A

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

FECHA MATRICULA : 28 DE MARCH DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2010

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 2010

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 APRIL DE 1994

RENOVO : POR EL AÑO 2010

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 2010

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE MARCH DE 2010 .

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

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2010/03/31

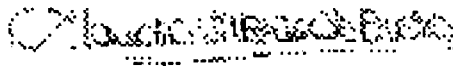
HORA: 11:54:16

OPERACION: 02C250331074

PAGINA: 18

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 31 DIAS DEL MES DE MARCH DEL AÑO 2010 HORA: 11:54:24



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 25,502
FECHA : ABRIL 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-054915- -00004-0000
Fecha: 2010-04-06 15:58:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 52

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	324982361	06/04/2010	590,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	295,000.00
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
TOTAL :			\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ian Raisbeck Llinas
Apoderado

Oficio N°: 08883

ASUNTO:	Radicación PCT N°	08-54915
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	440
	Folios	041

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 de Lafrancol 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).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 16 JUL. 2010.

202021