



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: **13-236627**

Solicitante: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

Apoderado: **CARLOS REINALDO ORTEGA GARCIA**

Título de la Nueva Creación: **USO DE 2,3-DIHIIDROIMIDAZOL[1,2-C]QUINOZALINAS SUSTITUIDAS**

Gaceta: **681 DEL 16/DIC/2013 PUBLICACIÓN No. 1852**

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Nombre o denominación /Razón social completa

VÍCTOR JULIO CHUNCO

Nombre del representante legal

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

Número **890.301.463-8**

Dirección: **Cra. 1 # 46-84**

Ciudad: **Cali - Valle**

Teléfono: **052 6877700**

Fax: _____ Correo electrónico **tparra@lafrancol.com**

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

3. Datos del representante o apoderado:

PARRA MURILLO TITO NOE

79.579.680

71168 C.S.J.

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CALLE 108 # 51-45

Dirección electrónica

tparralafrancol.com

No. Fax

7424092

Número telefónico

7422525

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

4. Fundamentos de la oposición

Causal: VER ANEXO

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI

☐

NO

☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa. No. 14-0021405 DE 25/FEB/2014
 - ☒ Poder, si fuera el caso.
 - ☐ Fundamentos de la oposición. Se anexan ____ folios (obligatorios indicar cuántos).
 - ☐ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan ____ folios (obligatorios indicar cuántos)
 - ☒ Copias para traslado.
- Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

TITO NOE PARRA MURILLO

Nombre del Firmante

79.579.680 DE BOGOTA

C.C

Firma

71168 C.S.J.

Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0021405

Bogotá D.C., Febrero 25 de 2014 - 13:36:18

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

NI 890.301.463

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	488047022	21/02/2014	6.700.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	335.000.00	335.000.00
12		OPOSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		\$335.000.00
			=====	=====

SON: **TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-236627- -00005-0000

Fecha: 2014-03-13 15:52:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

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

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

, Febrero 25 de 2014 - 13:36:20

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

REF: Expediente: 13-236627

TÍTULO SOLICITADO: USO DE 2,3-DIHIDROIMIDAZOL[1,2-C]QUINOZALINAS SUSTITUIDAS.

PUBLICACIÓN: GACETA 681 del 16 de diciembre de 2013, N° de publicación 1852.

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

APODERADO: CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA.

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

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

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 13-236627, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

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

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

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

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a 2,3-dihidroimidazol[1,2-c]quinazolina, como agente activo único o de una combinación de a) dicho compuesto o una composición del mismo y b) uno o más agentes activos adicionales (como Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus, entre otros), útiles en el tratamiento o profilaxis de cáncer, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de

nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Sirolimus (Rapamicina), Temsirolimus, Everolimus, entre otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Sirolimus (Rapamicina) ostentó beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 2347682 y US 3929992** (Años 1974 y 1975) respectivamente. Por su parte, encontramos que la molécula Temsirolimus ostentó beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 5362718** (Año 1994). Finalmente, pudimos constatar que la molécula Everolimus ostentó beneficios patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 9409010 y US 5665772** (Año 1994 y 1997) respectivamente.

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

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

Adicionalmente, como punto central, es imprescindible señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, *“El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un “descubrimiento” y no una “invención”, dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio¹”* (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). En estos términos, está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

Finalmente, valga manifestar que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención,

¹ Op Cit. Correa, Carlos. Página 8.

particularmente en materia de Novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como:

TORBETT NEIL E ET AL: "A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isoform-selective inhibition",
BIOCHEMICAL JOURNAL,
vol. 415, no. Part 1,
October 2008 (2008-10), pages 97-110,
XP002674479,
figure 3

WO 2011/128407 A2 (BAYER PHARMA AG [DE];
LIU NINGSHU [DE])
20 October 2011 (2011-10-20)
claims 1,8,9
page 65, lines 13,14,32

WO 2008/070150 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS
CORP [US]; HENTEMANN MARTIN [US]; WOOD
JILL [US]) 12 June 2008 (2008-06-12)
cited in the application
page 40
claim 43

WO 2004/005481 A2 (UNIV COLUMBIA [US];
FISHER PAUL B [US]; SARKAR DEVANAND [US];
GOPALKRI) 15 January 2004 (2004-01-15)
claim 72

WO 02/069896 A2 (NORTHWEST BIOTHERAPEUTICS
INC [US]; HUANG RUO-PAN [US]; BOYNTON
ALTON) 12 September 2002 (2002-09-12)
claim 27

WO 2009/126172 A1 (UNIV COLUMBIA [US]; JOE
ANDREW K [US]; WEINSTEIN I BERNARD [US])
15 October 2009 (2009-10-15)
claims 1-5

US 2009/275040 A1 (REED JOHN C [US] ET AL)
5 November 2009 (2009-11-05)
claims 1-18

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

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

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

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fifteenth Edition. 2013. Página 1505-1506. (SIROLIMUS / RAPAMICINA)

2. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fifteenth Edition. 2013. Página 1694. (TEMSIROLIMUS)

3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fifteenth Edition. 2013. Página 718. (EVEROLIMUS)

VI. ANEXOS

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

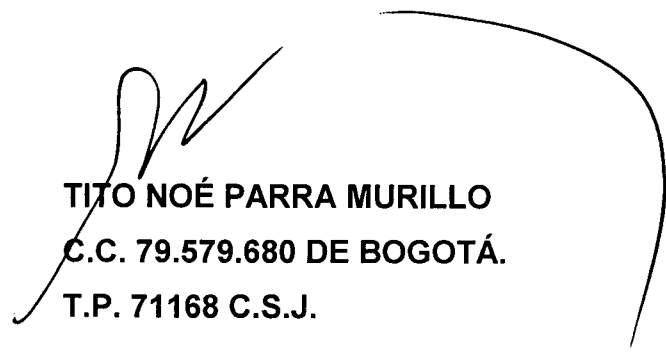
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.S.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

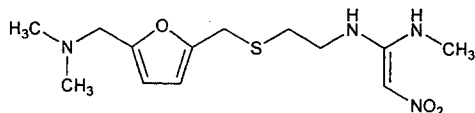
Atentamente,



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

reported as 101-103° (dec) from isopropanol. $[\alpha]_D^{25} +73.2^\circ$ ($c = 0.3$ in methanol) (Kimura, Sekine). Solubility in water: 900 mg/ml at 25°. LD₅₀ in male rats (mg/kg): 42 i.p., 42 i.v., 50 orally (Kimura).
THERAP CAT: Antineoplastic.

8228. Ranitidine. [66357-35-5] *N'*[2-[[[5-[(Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-*N*-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine. C₁₃H₂₂N₄O₃S; mol wt 314.40. C 49.66%, H 7.05%, N 17.82%, O 15.27%, S 10.20%. Histamine H₂-receptor antagonist which inhibits gastric acid secretion. Prepn: B. J. Price *et al.*, **FR 2384765**; *eidem*, **US 4128658** (both 1978 to Allen & Hanburys). HPLC determin in plasma: P. F. Carey, L. E. Martin, *J. Liq. Chromatogr.* **1979**, 1291. HPTLC determin in urine and bioequivalence study: S. A. Shah *et al.*, *J. Chromatogr. B* **767**, 83 (2002). CV determin in pharmaceutical formulations: P. Norouzi *et al.*, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **55**, 289 (2007). Pharmacological studies: J. Bradshaw *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* **66**, 464 (1979); M. J. Daly *et al.*, *Gut* **21**, 408 (1980). Characterization and soly studies of polymorphic forms: M. Mirmehrabi *et al.*, *Int. J. Pharm.* **282**, 73 (2004). Efficacy in treatment of duodenal ulcers: A. Berstad *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.* **15**, 637 (1980); R. P. Walt *et al.*, *Gut* **22**, 49 (1981); of premeal therapy in reduction of heartburn: K. A. Pappa *et al.*, *Curr. Ther. Res.* **59**, 454 (1998). Review of pharmacology and therapeutic use: R. N. Brogden *et al.*, *Drugs* **24**, 267-303 (1982). Comprehensive description: M. Hohnjec *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* **15**, 533-561 (1986).



Solid, mp 69-70°. Sulfurous odor. Low soly in water. *Protect from light.*

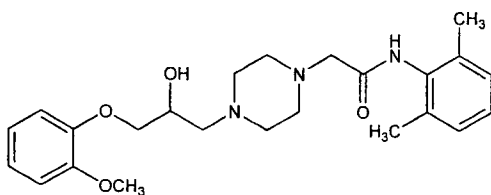
Hydrochloride. [66357-59-3] AH-19065; Azantac; Noctone; Raniben; Ranidil; Raniplex; Sostril; Taural; Terposen; Trigger; Ulcex; Ulditine; Zantac; Zantic. C₁₃H₂₂N₄O₃S.HCl; mol wt 350.86. White to pale yellow solid, mp 133-134°. Slightly bitter taste; sulfur like odor. Very sol in water; freely sol in acetic acid; sol in methanol; sparingly sol in ethanol. Practically insol in chloroform. uv max (isopropanol): 228, 326 nm.

Bismuth citrate. [128345-62-0] Ranitidine bismutrex; GR-122311X; Pylorid; Tritac. C₁₃H₂₂N₄O₃S.C₆H₅BiO₇; mol wt 712.48. Pharmacology and activity vs *Helicobacter* sp: R. Stables *et al.*, *Aliment. Pharmacol. Ther.* **7**, 237 (1993).

THERAP CAT: Antiulcerative.

THERAP CAT (VET): Antiulcerative; gastroprokinetic.

8229. Ranolazine. [95635-55-5] *N*-(2,6-Dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazineacetamide; (±)-4-[2-hydroxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazineacetate-2',6'-xylidide; (±)-1-[3-(2-methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-[*N*-(2,6-dimethylphenyl)carbamoylmethyl]piperazine; Ranexa. C₂₄H₃₃N₃O₄; mol wt 427.55. C 67.42%, H 7.78%, N 9.83%, O 14.97%. Anti-ischemic agent which modulates myocardial metabolism. Prepn: A. F. Kluge *et al.*, **EP 126449**; *eidem*, **US 4567264** (1984, 1986 both to Syntex). HPLC resolution of enantiomers: E. Delée *et al.*, *Chromatographia* **24**, 357 (1987). Clinical trial in angina: B. R. Chaitman *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 1375 (2004). Review of pharmacology and clinical development: J. G. McCormack *et al.*, *Gen. Pharmacol.* **30**, 639-645 (1998); R. S. Schofield, J. A. Hill, *Expert Opin. Invest. Drugs* **11**, 117-123 (2002).



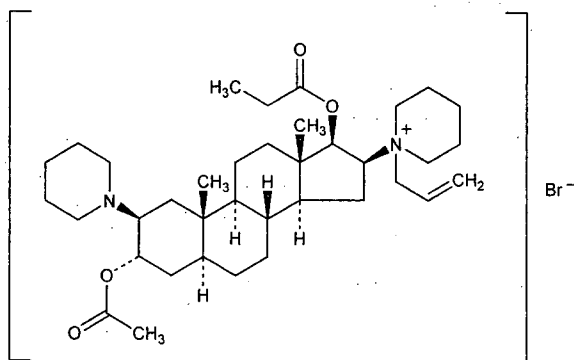
Dihydrochloride. [95635-56-6] RS-43285. C₂₄H₃₃N₃O₄.2HCl; mol wt 500.46. White crystalline powder from methanol/ether, mp 164-166°. Readily sol in water.

THERAP CAT: Antianginal.

8230. Ranpirnase. [133737-96-9] Ribonuclease (*Rana pipiens* reduced); P-30 protein; Onconase. Antitumor ribonuclease isolated from oocytes and early embryos of *Rana pipiens*. Single chain protein containing 104 amino acid residues; mol wt ~12 kDa. Description of cytotoxic activity: Z. Darzynkiewicz *et al.*, *Cell Tissue Kinet.* **21**, 169 (1988). Amino acid sequence and identification as a ribonuclease: W. Ardelt *et al.*, *J. Biol. Chem.* **266**, 245 (1991). Crystallization: S. C. Mosimann *et al.*, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **14**, 392 (1992). Mechanism of action: Y. Wu *et al.*, *J. Biol. Chem.* **268**, 10686 (1993). Prepn by recombinant technology: E. Notomista *et al.*, *FEBS Lett.* **463**, 211 (1999). Clinical trial in malignant mesothelioma: S. M. Mikulski *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **20**, 274 (2002).

THERAP CAT: Antineoplastic.

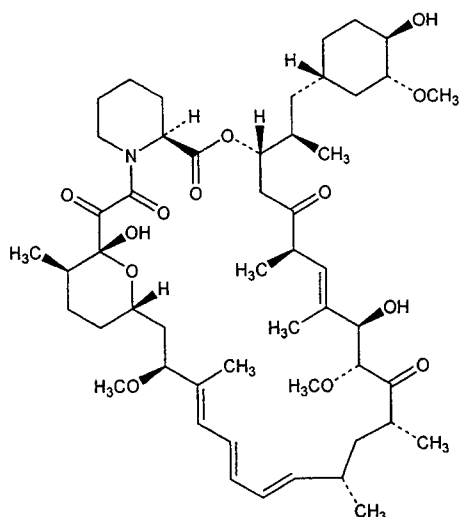
8231. Rapacuronium Bromide. [156137-99-4] 1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3-(Acetyloxy)-17-(1-oxopropoxy)-2-(1-piperidinyl)-androstan-16-yl]-1-(2-propen-1-yl)piperidinium bromide (1:1); 1-allyl-2-(3α,17β-dihydroxy-2β-piperidino-5α-androstan-16β-yl)piperidinium bromide 3-acetate 17-propionate; Org-9487; Raplon. C₃₇H₆₁N₂O₄.Br; mol wt 677.81. C 65.57%, H 9.07%, N 4.13%, O 9.44%, Br 11.79%. Aminosteroid, competitive neuromuscular blocker. Prepn: T. Sleight *et al.*, **CA 2094457**; *eidem*, **US 5418226** (both to Akzo). Clinical pharmacodynamics: P. M. C. Wright *et al.*, *Anesthesiology* **90**, 16 (1999). Clinical trial in pediatric patients: R. F. Kaplan *et al.*, *Anesth. Analg.* **89**, 1172 (1999). Review of pharmacology and use in endotracheal intubation: S. V. Onrust, R. H. Foster, *Drugs* **58**, 887-918 (1999).



Crystals from diethyl ether-acetone, mp 184°. $[\alpha]_D^{20} -12.7^\circ$ ($c = 1.01$ in CHCl₃).

THERAP CAT: Neuromuscular blocking agent.

8232. Rapamycin. [53123-88-9] Sirolimus; RAPA; RPM; AY-22989; NSC-226080; Rapamune. C₅₁H₇₉NO₁₃; mol wt 914.19. C 67.01%, H 8.71%, N 1.53%, O 22.75%. Triene macrolide antibiotic isolated from *Streptomyces hygroscopicus*. Name derived from the native word for Easter Island, Rapa Nui. Isoln: S. N. Sehgal *et al.*, **DE 2347682**; *eidem*, **US 3929992** (1974, 1975 both to Ayerst McKenna Harrison); purification and characterization: C. Vézina *et al.*, *J. Antibiot.* **28**, 721 (1975); S. N. Sehgal *et al.*, *ibid.* 727. Inhibition of immune response: R. R. Martel *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **55**, 48 (1977); of graft rejection in mice: C. P. Eng *et al.*, *Transplant. Proc.* **23**, 868 (1991). Total synthesis: K. C. Nicolaou *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 4419 (1993); D. Romo *et al.*, *ibid.* 7906. Series of articles on therapeutic monitoring and pharmacokinetics: *Clin. Ther.* **22**, Suppl. 2, B1-B132 (2000); on pharmacology and clinical experience in transplantation: *Transplant. Proc.* **35**, Suppl. 1, S1-S233 (2003). Clinical trial in prevention of coronary restenosis: D. R. Holmes, Jr. *et al.*, *Circulation* **109**, 634 (2004).



Colorless crystalline solid from ether, mp 183-185°. uv max (95% ethanol): 267, 277, 288 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 417, 541, 416). $[\alpha]_D^{25}$ -58.2° (methanol). Sol in ether, chloroform, acetone, methanol and DMF; very sparingly sol in hexane and petr ether. Substantially insol in water. LD₅₀ in mice (mg/kg): ≈600 i.p.; >2,500 orally (Vézina).

USE: Tool for immunochemistry.

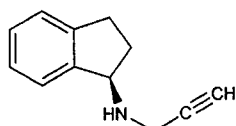
THERAP CAT: Immunosuppressant; antirestenotic.

8233. Rapeseed Oil. Colza oil. Oil expressed from seeds of *Brassica campestris* L., *Cruciferae*.

Pale yellow, rather viscid liq. d 0.913-0.917; n_D^{20} 1.4720-1.4752. Solidif -2° to -10°. Sapon no. 170-177. Iodine no. 97-105. Sol in chloroform, ether, CS₂.

USE: Lubricant; manuf rubber substitutes, margarine, soft soaps, blown oils; oiling woolens.

8234. Rasagiline. [136236-51-6] (1*R*)-2,3-Dihydro-*N*-2-propynyl-1*H*-inden-1-amine; (1*R*)-*N*-2-propynyl-1-indanamine; *N*-propargyl-1-(*R*)-aminoindan; AGN-1135. C₁₂H₁₃N; mol wt 171.24. C 84.17%, H 7.65%, N 8.18%. Irreversible MAO-B inhibitor. Prepn: M. B. H. Youdim *et al.*, EP 436492; *idem*, US 5457133 (1991, 1995 both to Teva). Pharmacology: J. P. M. Finberg, M. B. H. Youdim, *Neuropharmacology* 43, 1110 (2002); of metabolites: S. Glezer, J. P. M. Finberg, *Eur. J. Pharmacol.* 472, 173 (2003). Mechanism of action: M. B. H. Youdim *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 66, 1635 (2003). Double-blind clinical trial as adjunctive therapy to levodopa: J. M. Rabey *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.* 23, 324 (2000); multicenter trial in early Parkinson's disease: *Arch. Neurol.* 59, 1937 (2002); in levodopa-treated Parkinson's patients: Parkinson Study Group, *ibid.* 62, 241 (2005); O. Rascol *et al.*, *Lancet* 365, 947 (2005). Review of pharmacology: J. J. Chen, D. M. Swope, *J. Clin. Pharmacol.* 45, 878-894 (2005); of clinical development: O. Rascol, *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 2061-2075 (2005); F. Stocchi, *Int. J. Clin. Pract.* 60, 215-221 (2006).



Methanesulfonate. [161735-79-1] Rasagiline mesylate; TVP-1012; Agilect; Azilect. C₁₂H₁₃N·CH₃SO₃H; mol wt 267.34.

THERAP CAT: Antiparkinsonian.

8235. Rasburicase. [134774-45-1] Urate oxidase (*Aspergillus flavus* clone 9C/9A reduced); SR-29142; Elitek; Fasturtec. Recombinant form of fungal urate oxidase expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. Tetramer of identical subunits, each comprised of a single, 301 amino acid polypeptide chain with mol wt ~34 kDa. Converts uric acid into the more soluble compound, allantoin, which is readily excreted by the kidneys. The natural enzyme is endoge-

nous in most mammals but is absent in higher primates where uric acid is the end-product of purine metabolism. Prepn: D. Caput *et al.*, EP 408461; *idem*, US 5382518 (1991, 1995 both to Sanofi); P. Leplatot *et al.*, *Gene* 122, 139 (1992). Comparison with natural enzyme: A. Bayol *et al.*, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 36, 21 (2002). Radioimmunoassay in plasma: D. Dussossoy *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 85, 955 (1996). Clinical pharmacokinetics in cancer patients: C.-H. Pui *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 19, 697 (2001). Clinical comparison with allopurinol in pediatric hyperuricemia: S. C. Goldman *et al.*, *Blood* 97, 2998 (2001); in adults at risk for tumor lysis syndrome: J. Cortes *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 27, 4207 (2010). Review: C.-H. Pui, *Expert Opin. Pharmacother.* 3, 433-452 (2002); V. Oldfield, C. M. Perry, *Drugs* 66, 529-545 (2006).

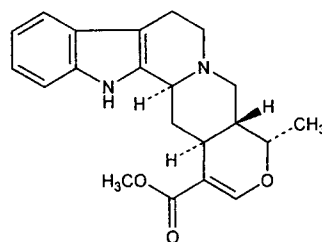
THERAP CAT: In treatment of malignancy associated hyperuricemia.

8236. Raspberry. Red raspberry. Deciduous, woody bush, *Rubus idaeus* L., *Rosaceae*, bearing edible fruit. The leaf has been used medicinally for diarrhea, nausea, vomiting, and to prepare the uterus for childbirth. *Habit.* Europe, Asia, cultivated in Canada and U.S. *Constit.* Anthocyanins, ellagitannins, terpenoids, flavonoids, sugar, malic and citric acids. HPLC determ of antioxidants in fruit: J. Beekwilder *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* 53, 3313 (2005). Clinical trial of raspberry leaf in pregnancy: M. Simpson *et al.*, *J. Midwifery Womens Health* 46, 51 (2001). Review of therapeutic constituents: A. V. Patel *et al.*, *Curr. Med. Chem.* 11, 1501-1512 (2004); of pharmacology and medicinal uses: J. Barnes *et al.*, *Herbal Medicines* (Pharmaceutical Press, London, 2nd Ed., 2002) pp 397-398; J. Gruenwald *et al.*, *PDR for Herbal Medicines* (Thomson PDR, Montvale, 3rd Ed., 2004) pp 675-676.

USE: Fruit in jams, desserts, sauces, beverages. Pharmaceutical aid (flavor).

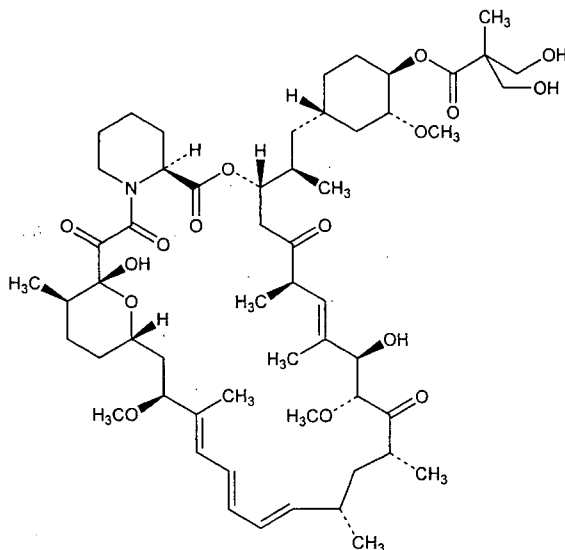
THERAP CAT: Astringent.

8237. Raubasine. [483-04-5] (19*α*)-16,17-Didehydro-19-methyloxayohimban-16-carboxylic acid methyl ester; 8-yohimbine; pytetrahydroserpentine; tetrahydroserpentine; ajmalicine; Circolene; Hydrosarpan; Isoarteril; Lamuran. C₂₁H₂₄N₂O₃; mol wt 352.43. C 71.57%, H 6.86%, N 7.95%, O 13.62%. α_1 -Adrenergic blocker isolated from bark of *Corynanthe johimbe* K. Schum., *Rubiaceae*: H. Heinemann, *Ber.* 67, 15 (1934); from roots of *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth., *Apocynaceae*: S. Siddiqui, R. H. Siddiqui, *J. Indian Chem. Soc.* 8, 667 (1931); A. H. Popelak *et al.*, *Naturwissenschaften* 40, 625 (1953); A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* 37, 849 (1954); M. W. Klohs *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1332 (1954). Review of early literature: R. E. Woodson *et al.*, *Rauwolfia: Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology* (Little, Brown and Co., Boston, 1957) 147 pp. Structure: Goutarel, Le Hir, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 18, 909 (1951). Stereochemistry: Wenkert *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 5037 (1961); Shamma, Richey, *ibid.* 85, 2507 (1963). Total synthesis of *dl*-form: van Tamelen, Placeway, *ibid.* 83, 2594 (1961); van Tamelen *et al.*, *ibid.* 91, 7359 (1969); J. Gutzwiler *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1663 (1981); T. Kametani *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 3168. Biosynthesis: N. Nagakura *et al.*, *ibid.* 1979, 2308; M. Rueffer *et al.*, *Chem. Commun.* 1979, 1016. Pharmacokinetics: A. Marzo *et al.*, *Farmacol. Ed. Prat.* 36, 173 (1981). Clinical evaluation of platelet anti-aggregant activity: J. Neuman *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 36, 1394 (1986). Evaluation of combination with almitrine, *q.v.*, in cerebral ischemia in rats: M. G. Borzeix, J. Cahn, *ibid.* 37, 491 (1987).



Prisms from methanol, dec 257°. $[\alpha]_D^{20}$ -60° (c = 0.5 in chloroform); $[\alpha]_D^{20}$ -45° (c = 0.5 in pyridine); $[\alpha]_D^{20}$ -39° (c = 0.25 in methanol). uv max (methanol): 227, 292 nm (log ϵ 4.61, 3.79).

9285. Temsirolimus. [162635-04-3] Rapamycin 42-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate]; (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexameth-3*H*-pyrido[2,1-*c*]-[1,4]oxazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentone 4'-[2,2-bis(hydroxymethyl)propionate]; rapamycin 42-ester with 2,2-bis-(hydroxymethyl)propionic acid; CCI-779; Torisel. $C_{56}H_{87}NO_{16}$; mol wt 1030.30. C 65.28%, H 8.51%, N 1.36%, O 24.85%. Ester analog of rapamycin, *q.v.*; selectively inhibits mammalian target of rapamycin (mTOR). Prepn: J. S. Skotnicki *et al.*, **US 5362718** (1994 to Am. Home Prod.). Lipase-catalyzed synthesis from rapamycin: J. Gu *et al.*, *Org. Lett.* **7**, 3945 (2005). Clinical pharmacology: E. Raymond *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **22**, 2336 (2004). Clinical study in advanced refractory renal cell carcinoma: M. B. Atkins *et al.*, *ibid.* 909. Clinical evaluation in glioblastoma multiforme: E. Galanis *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **23**, 5294 (2005); in breast cancer: S. Chan *et al.*, *ibid.* 5314; in mantle cell lymphoma: T. E. Witzig *et al.*, *ibid.* 5347.



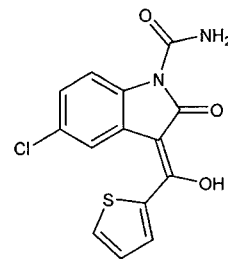
White to off-white powder. Lipophilic. Sol in alcohol. Practically insol in water. Soly is independent of pH.

THERAP CAT: Antineoplastic.

9286. Tenecteplase. [191588-94-0] 103-L-Asparagine-117-L-glutamine-296-L-alanine-297-L-alanine-298-L-alanine-299-L-alanine plasminogen activator (human tissue-type); TNK-tPA; Metalyse. Genetically engineered variant of human tissue plasminogen activator (t-PA), *q.v.*; expressed in Chinese hamster ovary cells. mol wt ~65 kDa. Constructed by oligonucleotide-directed mutagenesis at 3 specific sites. Prepn: W. F. Bennett *et al.*, **WO 9324635** (1993 to Genentech); B. A. Keyt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 3670 (1994). Pharmacology: C. R. Benedict *et al.*, *Circulation* **92**, 3032 (1995). Clinical pharmacokinetics: N. B. Modi *et al.*, *Thromb. Haemostasis* **79**, 134 (1998). Clinical trial in acute myocardial infarction: ASSENT-2 Investigators, *Lancet* **354**, 716 (1999).

THERAP CAT: Thrombolytic.

9287. Tenidap. [120210-48-2] (3*Z*)-5-Chloro-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylene)-2-oxo-1*H*-indole-1-carboxamide; 5-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-3-(2-thienylcarbonyl)-1*H*-indole-1-carboxamide; 5-chloro-3-(2-thenoyl)-2-oxindole-1-carboxamide; CP-66248. $C_{14}H_9ClN_2O_3S$; mol wt 320.75. C 52.43%, H 2.83%, Cl 11.05%, N 8.73%, O 14.96%, S 10.00%. Inhibitor of 5-lipoxygenase and interleukin-1 (IL-1) activity. Prepn: S. B. Kadin, **EP 156603**; *idem*, **US 4556672** (both 1985 to Pfizer). Effect on 5-lipoxygenase activity *in vitro*: K. Fogh *et al.*, *Arch. Dermatol. Res.* **280**, 430 (1988). Effect on IL-1 activity in patients with rheumatoid arthritis: B. McDonald *et al.*, *Arthritis Rheum.* **31**, Suppl., S52 (1988). Clinical evaluation: P. Katz *et al.*, *ibid.* S52.

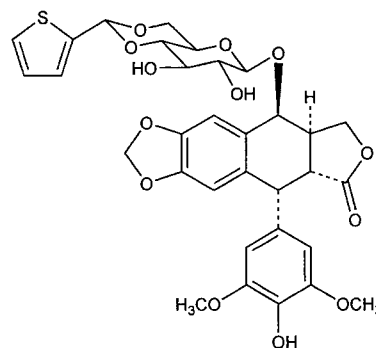


Fluffy, yellow crystals from acetic acid, mp 230° (dec).

Sodium salt. [119784-94-0] CP-66248-2. $C_{14}H_8ClN_2NaO_3S$; mol wt 342.73. Crystals from methanol-isopropanol, mp 237-238°.

THERAP CAT: Anti-inflammatory.

9288. Teniposide. [29767-20-2] (5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-5,8,8*a*,9-Tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-9-[[4,6-*O*-(*R*)-2-thienylmethylene]-β-D-glucopyranosyl]oxy]furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*]-1,3-dioxol-6(5*aH*)-one; 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-*O*-2-thenylidene-β-D-glucopyranoside); 4'-demethylepipodophyllotoxin-β-D-thenylidene glucoside; ETP; NSC-122819; VM-26; Vehem-Sandoz; Vumon. $C_{32}H_{32}O_{13}S$; mol wt 656.66. C 58.53%, H 4.91%, O 31.67%, S 4.88%. Semi-synthetic derivative of podophyllotoxin, *q.v.* Prepn: A. Von Wartburg, **ZA 6607585**; C. Keeler-Juslen *et al.*, **US 3524844** (1968, 1970 both to Sandoz). Mechanism of action: H. Stählin, *Eur. J. Cancer* **6**, 303 (1970). Pharmacology: M. Hacker, D. Roberts, *Cancer Res.* **37**, 3287 (1977); S. M. Sieber *et al.*, *Teratology* **18**, 31 (1978); T. J. Vietti *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* **62**, 1313 (1978). Metabolism: L. Allen, *Drug Metab. Rev.* **8**, 119 (1978); *Cancer Res.* **38**, 2549 (1978). Clinical studies: N. M. Gad-el-Mawla *et al.*, *Cancer Treat. Rep.* **62**, 993 (1978); R. E. Bellet *et al.*, *ibid.* 445. Studies on delayed toxicity in mice after i.p. injections: M. Hacker, D. Roberts, *Cancer Res.* **35**, 1756 (1975); H. Stählin, *Eur. J. Cancer* **12**, 925 (1976). Review of pharmacology, pharmacokinetics and assay methods: P. I. Clark, M. L. Slevin, *Clin. Pharmacokinet.* **12**, 223-252 (1987). Comprehensive description: J. J. Kettenes-van den Bosch *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* **19**, 575-600 (1990).



Crystals from abs ethanol, mp 242-246°. $[\alpha]_D^{20} -107^\circ$ (9:1 chloroform/methanol). uv max (methanol): 283 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 64.1). pKa 10.13.

THERAP CAT: Antineoplastic.

9289. Tenofovir. [147127-20-6] *P*-[[[(1*R*)-2-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phosphonic acid; (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine; (R)-PMPA; GS-1278. $C_9H_{14}N_5O_4P$; mol wt 287.22. C 37.64%, H 4.91%, N 24.38%, O 22.28%, P 10.78%. Acyclic phosphonate nucleotide analog; DNA polymerase and reverse transcriptase inhibitor. Prepn: I. Rosenberg *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **53**, 2753 (1988); A. Holy *et al.*, *ibid.* **60**, 1390 (1995); L. M. Schultze *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **39**, 1853 (1998). Prepn of ester prodrug: M. N. Arimilli *et al.*, *Antivir. Chem. Chemother.* **8**, 557 (1997); *idem et al.*, **WO 9804569**; *idem*, **US 5922695** (1998, 1999 both to Gilead Sci.). Antiretroviral activity *in vitro*: J. Balzarini *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **219**, 337 (1996). Metabolism and pharmacokinetics of prodrugs: J.-P. Shaw *et al.*, *Pharm. Res.* **14**, 1824 (1997). Clinical trial in HIV-infected

Europic chloride. EuCl_3 . Greenish-yellow needles; mp 623° in nitrogen (in a closed tube), d^{25}_4 4.471, prepd by passing sulfur chloride over the heated oxide at $200\text{--}500^\circ$. LD_{50} of trichloride in mice: 550 mg/kg i.p.; 5 g/kg orally (Haley).

Europous chloride. EuCl_2 . Prepd by reduction of EuCl_3 with hydrogen at 600° . White amorphous powder, sol in water.

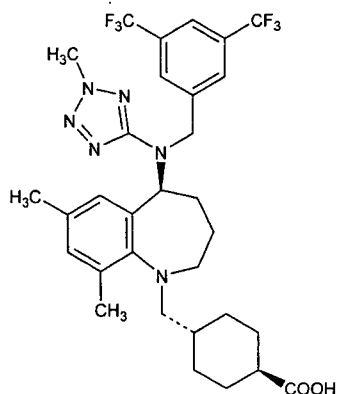
Europic sulfate. $\text{Eu}_2(\text{SO}_4)_3$. Octahydrate, a pinkish cryst solid, prepd by dissolving the oxide in sulfuric acid. Soly in water: 2.56 parts per 100 parts at 20° , 1.93 parts per 100 parts at 40° . On heating at 375° yields the anhydr sulfate.

Europic nitrate. $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$. Hexahydrate, mp 85° in its water of crystallization (sealed tube). LD_{50} in rats (mg/kg): 210 i.p.; >5000 orally (Haley).

Europous sulfate. EuSO_4 . Colorless crystals. Insol in water and in dil acids. Prepd by electrolytic reduction of europic salts.

USE: The salts in cathode ray tube coatings for color television receivers. Eu has a very high cross-section for the capture of thermal neutrons which is of value in the construction of electric atomic power stations. Organic derivs as shift reagents in NMR spectroscopy: C. C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5160 (1969); R. E. Sievers, *Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents* (Academic Press, New York, 1973).

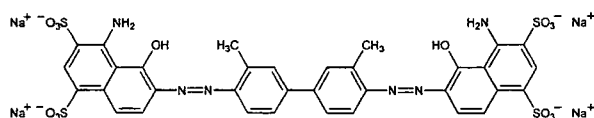
3947. Evacetrapib. [1186486-62-3] *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimethyl-1H-1-benzazepin-1-yl)methyl]-cyclohexanecarboxylic acid; LY-2484595. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_2$; mol wt 638.66. C 58.30%, H 5.68%, F 17.85%, N 13.16%, O 5.01%. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor. Prepn: X. Chen *et al.*, **WO 06002342**; *idem et al.*, **US 7786108**; *idem et al.*, **US 100331309** (2006, 2010, 2010 all to Lilly). Pharmacology: G. Cao *et al.*, *J. Lipid Res.* **52**, 2169 (2011). Clinical effect on serum cholesterol levels in patients with dyslipidemia: S. J. Nicholls *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **306**, 2099 (2011).



White amorphous solid or hydrated crystals from water.

THERAP CAT: Antilipemic.

3948. Evan's Blue. [314-13-6] 6,6'-[(3,3'-Dimethyl[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(2,1-diazenediyl)]bis[4-amino-5-hydroxy-1,3-naphthalenedisulfonic acid] sodium salt (1:4); 6,6'-[(3,3'-dimethyl[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[4-amino-5-hydroxy-1,3-naphthalenedisulfonic acid] tetrasodium salt; C.I. Direct Blue 53; 4,4'-bis[7-(1-amino-8-hydroxy-2,4-disulfo)naphthylazo]-3,3'-bitolyl tetrasodium salt; C.I. 23860; T-1824; Azovan Blue. $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{Na}_4\text{O}_{14}\text{S}_4$; mol wt 960.79. C 42.50%, H 2.52%, N 8.75%, Na 9.57%, O 23.31%, S 13.35%. Prepd by coupling 1 mol of diazotized *o*-tolidine with 2 mols of Chicago acid (1-amino-8-naphthol-2,4-disulfonic acid): **DE 35341**; **DE 38802 Frdl.** **1**, 469, 488 (1877-1887); **DE 3949**; **DE 57327**; **DE 75469 Frdl.** **3**, 685, 687, 690 (1890-1894); Hartwell, Fieser, *Org. Synth. coll. vol. II*, 145 (1943). Diagnostic use: M. H. Nielsen, N. C. Nielsen, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **14**, 605 (1962); O. Linderkamp *et al.*, *Eur. J. Pediatr.* **125**, 135 (1977).



Blue crystals with bronze to green luster. Sol in water, alcohol, acids, alkalis. Indicator changing color near pH 10. Destroyed by strong oxidizing and reducing agents and precipitated from soln by strong concns of neutral salts. Rather stable in aq soln, and may be autoclaved at 15 lbs pressure for 30 min. Dye made up in physiological saline should not be autoclaved.

THERAP CAT: Diagnostic aid (blood volume determination).

3949. Evening Primrose Oil. EPO. Seed oil of the evening primrose, *Oenothera biennis* L., *Onagraceae*, which contains approx 72% linoleic acid and approx 9% γ -linolenic acid, *q.q.v.*, as the two main constituents. Unique among vegetable oils because of its high content of γ -linolenic acid. Effect on prostaglandin biosynthesis in rats: B. A. Schölkens *et al.*, *Prostaglandins Leukotrienes Med.* **8**, 273 (1982). Clinical studies in atopic eczema: C. R. Lovell *et al.*, *Lancet* **1**, 278 (1981); S. Wright, J. L. Burton, *ibid.* **2**, 1120 (1982); P. L. Biagi *et al.*, *Drugs Exp. Clin. Res.* **14**, 285 (1988). Ingredient in cosmetics for aging skin: J. P. Marty, **DE 3447618** (1985 to Roussel-UCLAF), C.A. **103**, 146984r (1985). Brief review including discussion of uses: A. J. Barber, *Pharm. J.* **240**, 723-725 (1988).

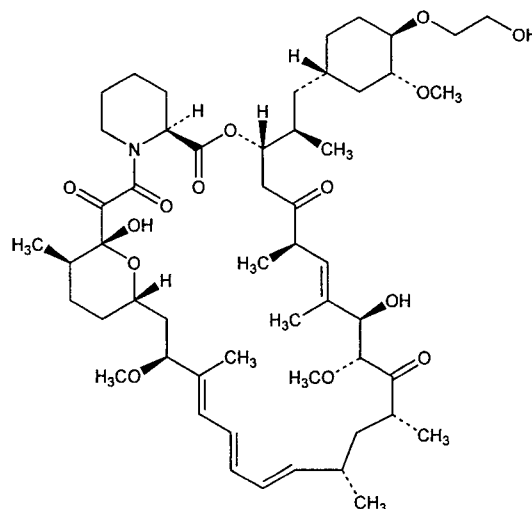
Clear, golden yellow oil. d_{15}^{25} 0.9283. n_D^{25} 1.4782. Sapon. no. 287.8. Iodine no. 154.8.

Note: Evening primrose oil products include *Efamol*, *Efamast*, *Epogam*.

USE: Dietary supplement.

THERAP CAT: In treatment of atopic eczema and mastalgia.

3950. Everolimus. [159351-69-6] 42-*O*-(2-Hydroxyethyl)rapamycin; 40-*O*-(2-hydroxyethyl)rapamycin; RAD-001; SDZ RAD; Afinitor; Certican; Votubia; Zortress. $\text{C}_{53}\text{H}_{83}\text{NO}_{14}$; mol wt 958.24. C 66.43%, H 8.73%, N 1.46%, O 23.37%. Macrolide immunosuppressant; derivative of rapamycin, *q.v.* Inhibitor of the serine-threonine kinase, mTOR. Suppresses cytokine-mediated lymphocyte proliferation. Prepn: S. Cottens, R. Sedrani, **WO 9409010**; *idem*, **US 5665772** (1994, 1997 both to Sandoz). Pharmacology: W. Schuler *et al.*, *Transplantation* **64**, 36 (1997). Whole blood determ by LC/MS: N. Brignol *et al.*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **15**, 898 (2001); by HPLC: S. Baldelli *et al.*, *J. Chromatogr. B* **816**, 99 (2005). Clinical pharmacokinetics in combination with cyclosporine: J. M. Kovarik *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **69**, 48 (2001). Clinical study in prevention of cardiac-allograft vasculopathy: H. J. Eisen *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **349**, 847 (2003); in advanced renal cell carcinoma: R. J. Motzer *et al.*, *Lancet* **372**, 449 (2008). Clinical trial for treatment of subependymal giant-cell astrocytomas (SEGA) in tuberous sclerosis: D. A. Krueger *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **363**, 1801 (2010). Review: F. J. Dumont *et al.*, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2**, 1220-1234 (2001); B. Nashan, *Ther. Drug Monit.* **24**, 53-58 (2002).



THERAP CAT: Immunosuppressant; antineoplastic.

3951. Evodiamine. [518-17-2] (13bS)-8,13,13b,14-Tetrahydro-14-methylindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b]quinazolin-5(7H)-one.



República de Colombia

75/13 - Pág. 1



A3001312464

15



República de Colombia

Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



Ca009131525

NOTARÍA 75 - BOGOTÁ D. C. REPUBLICA DE COLOMBIA

ESCRITURA: **75**

SETENTA Y CINCO

Fecha: **ENERO - 23 - 2013**

ACTO: PODER GENERAL

DE: Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S. Sigla: LAFRANCOL S.A.S., Nit. 890.301.463-8.

Representante legal: Juan Camilo Palacio Ramírez, cc. 19.455.622 de Bogotá.

A FAVOR DE: Tito Noe Parra Murillo, cc. 79.579.680 de Bogotá
T.P. 71.168 C. S. de la J.

VIGENCIA: TÉRMINO INDEFINIDO.

En Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los veintitrés (23) días del mes de enero de dos mil trece (2013), ante mí, **MIGUEL ÁNGEL LOZADA URREGO, NOTARIO SETENTA Y CINCO (75) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ - ENCARGADO**, se otorgó escritura en los siguientes términos:

OTORGANTE COMPARECIENTE CON MINUTA:

JUAN CAMILO PALACIO RAMÍREZ, varón, colombiano, mayor de edad, domiciliado y residente en esta ciudad e identificado con cédula de ciudadanía 19.455.622 de Bogotá y manifestó:

PRIMERO.- Que obra en su carácter de representante legal de **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.** Sigla: **LAFRANCOL S.A.S.**, Nit. 890.301.463-8, sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali (Valle), constituida mediante escritura mil cuatrocientos treinta y cuatro (1.434) de la Notaría Cuarta (4ª) del

Círculo de Cali del veintinueve (29) de septiembre de mil novecientos cincuenta y ocho (1958), reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali.-----

SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público instrumento concede **PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE** a **TITO NOE PARRA MURILLO**, varón, colombiano, mayor de edad, domiciliado y residente en esta ciudad e identificado con cédula de ciudadanía 79.579.680 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional 71.168 del Consejo Superior de la Judicatura, domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección en la Diagonal 108 número 51-45 de la misma ciudad, como su representante con poder general amplio y suficiente, para obtener la protección de los derechos de propiedad industrial, protección a la competencia y asuntos jurisdiccionales en materia de competencia desleal y protección al consumidor de **LAFRANCOL S.A.S**, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

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

b) En cuanto a procesos jurisdiccionales, en materia de competencia desleal y en materia de protección al consumidor, lleve los mismos hasta su culminación,



República de Colombia

75/13 - Pág. 3



A000131247



República de Colombia

Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



Ca009131524

presentando demandas y respondiendo a las mismas, actuando en todo lo atinente con la naturaleza de dichos procesos. Así mismo, represente a la sociedad poderdante en todos los trámites relativos a protección de la competencia que la entidad encargada pueda adelantar. En general, faculto a mi apoderado a realizar todos aquellos trámites en materia de protección al consumidor, protección de la competencia, reglamentos técnicos y metrología legal, incluso aquellas investigaciones administrativas por reporte de precios, protección de datos personales, asuntos relacionados con propiedad industrial y asuntos jurisdiccionales en materia de protección al consumidor y competencia desleal. -----

c) Para que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones como del artículo 70 del C.P.C., y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos, de todos los asuntos antes mencionados que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio, los Tribunales Contencioso Administrativos, Consejo de Estado y jurisdicción penal, civil o comercial. -----

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

DECLARACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA PODERDANTE: -----

El representante legal declara bajo juramento: -----

- a) Que la sociedad a la cual representa, no ha sido disuelta a la fecha. -----
- b) Que las facultades que sirven de fundamento para el otorgamiento de la presente escritura se encuentran vigentes y se hace responsable conforme a la Ley. -----
- c) Que no existe impedimento legal alguno para ejercer el presente mandato. -----

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

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

LOS COMPARECIENTES HACEN CONSTAR QUE: -----

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

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

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

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

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

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN

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

Instrumento elaborado papel notarial números: Aa001312464, Aa001312473, Aa001312498. -----

Enmendado: "Aa001312473". SI VALE. -----



República de Colombia

75/13 - Pág. 5



Aa001312498

ESTA HOJA CORRESPONDE A LA ESCRITURA: **75** -----
DE FECHA: **ENERO - 23 - 2013** -----
OTORGADA EN LA NOTARIA SETENTA Y CINCO (75) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ -----

ESCRITURACIÓN

RECIBIÓ MARCELA RADICÓ MARCELA
DIGITÓ [Signature] Vo.Bo. MARCELA
IDENTIFICÓ [Signature] HUELLAS/FOTO P.C. — 0 —
LIQUIDÓ 1 ALEJANDRO LIQUIDÓ 2 GOJAN?
REV./LEGAL GOJAN? CERRÓ [Signature]
ORGANIZÓ [Signature]

Derechos notariales:	\$45.320
Total gastos de escrituración	\$58.842
IVA:	\$16.666
Superintendencia de Notariado y registro:	\$4.250
Cuenta especial para el Notariado:	\$4.250

Cuenta Palacio
JUAN CAMILO PALACIO RAMÍREZ
C.C. 19457622



DIRECCION.

TELEFONO.

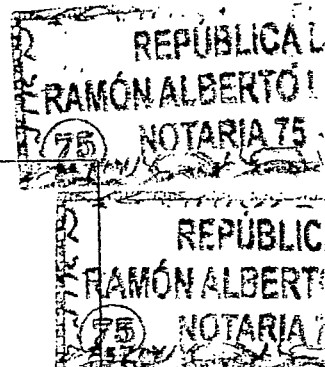
CELULAR

E-MAIL:

Representante legal de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., sigla: LAFRANCOL S.A.S.



Ca009131517



TITO NOE PARRA MURILLO

CC. 791+1680

T.P. 71168



ROJAS
3044302

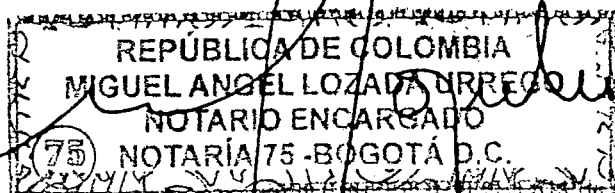
DIRECCION:

TELEFONO:

CELULAR:

E-MAIL:

FECHA:



MIGUEL ANGEL LOZADA URREGO

NOTARIO SETENTA Y CINCO (75) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ - ENCARGADO

Avenida Suba No. 106-52
Teléfono 2716446 ♦ Cel. 320 8565019
E-mail: notaria75@gmail.com
Preparó: Johanna Rojas - 87B/13.-

0075/13

Ramón Alberto Lozada de la Cruz

Notaria75@gmail.com

CRUZ

CRUZ

ES FIEL Y SEGUNDA (2ª) COPIA, DE LA ESCRITURA 75 DE ENERO 23 DE 2013, TOMADA DE SU ORIGINAL EN DIEZ (10) HOJAS (INCLUIDA ESTA). DEC. 960/70 ART. 80 - MODIFICADO ART. 42 DEC. 2163/70 - ART. 41 DEC. 2148/83 -

HOY 24/01/2013, SIENDO LAS 11:12 A.M.; LA PRESENTE ESCRITURA NO TIENE NOTA DE REVOCACIÓN O SUSTITUCIÓN DE PODER.

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

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

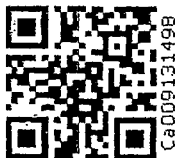
SE EXPIDE CON DESTINO A:

NUESTRO USUARIO

BOGOTÁ D.C., 24/01/2013

República de Colombia

Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



Ca009131498

REPÚBLICA DE COLOMBIA
RAMÓN ALBERTO LOZADA DE LA CRUZ
NOTARIO 75 - BOGOTÁ



* 1 3 8 6 4 0 8 0 4 *



**Cámara
de Comercio
de Bogotá**

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 1

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION DE SOCIEDADES

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA:

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

SIGLA : LAFRANCOL S.A.S.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION DOMICILIO PRINCIPAL:CRA. 1 NRO. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:CRA. 1 NRO. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-16 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958

DIRECCION ELECTRONICA : lafrancolsa@lafrancol.co

DIRECCION WEB : www.lafrancol.com

AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890301463-8

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NRO. 124 DEL 30 DE MARZO DE 2012 ASAMBLEA DE ACCIONISTAS ,
*** CONTINUA ***

1000

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 2

INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 03 DE DICIEMBRE DE 2012 BAJO EL NRO. 14136 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION ENTRE (ESCINDENTE) AMERICAN GENERICS S.A.S. Y (BENEFICIARIA(S)) LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. .

CERTIFICA:

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	
19467				
E.P. 2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	
20089				
E.P. 1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	
24528				
E.P. 1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	
26360				
E.P. 2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	
26717				
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	
28406				
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/02/1966	
31039				
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/04/1968	
35711				
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	16/01/1973	
2975 IX				
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	13/06/1973	
4337 IX				
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	
5994 IX				
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	
5995 IX				
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1974	
10887 IX				
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/02/1978	
25355 IX				

*** CONTINUA ***



01



* 1 3 8 6 4 0 8 0 5 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 3

E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA CUARTA DE CALI	19/09/1979
34204 IX			
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA NOVENA DE CALI	19/12/1984
73088 IX			
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	03/06/1985
76917 IX			
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	08/07/1986
85997 IX			
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	24/12/1987
3508 IX			
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/12/1988
13847 IX			
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/09/1989
21508 IX			
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/08/1990
31708 IX			
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI	23/01/1996
557 IX			
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999
7911 IX			
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004
13371 IX			
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/01/2007
625 IX			
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/02/2008
1880 IX			
E.P. 1907	11/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/05/2009
5950 IX			
E.P. 3672	24/08/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	27/08/2009
9876 IX			
ACT 116	04/03/2010	ASAMBLEA GRAL ORDINARIA	11/05/2010
5470 IX			
E.P. 4421	21/10/2010	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/10/2010
12622 IX			
E.P. 1786	16/05/2011	NOTARIA TERCERA DE CALI	24/05/2011

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 4

6318	IX			
ACT 124		30/03/2012	ASAMBLEA GENERAL	31/05/2012
6645	IX			
ACT 125		27/07/2012	ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS	23/08/2012
10177	IX			
ACT 127		12/12/2012	ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS	13/12/2012
14600	IX			
ACT 131		17/06/2013	ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS	24/06/2013
7217	IX			

CERTIFICA:

VIGENCIA:

INDEFINIDA

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES: 2.1) FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES. 2.2) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. 2.3) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. 2.4) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. 2.5) IMPORTAR CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS O A GRANEL. PARÁGRAFO UNO: EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR EN MUTUO DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN O NO LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS, O CUALESQUIERA OTRAS EMPRESAS DE OTROS OBJETOS SOCIALES. PARÁGRAFO DOS: ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES REFERIDAS EN ESTE ARTICULO, Y LAS ENUNCIADAS EN EL

*** CONTINUA ***



01



* 1 3 8 6 4 0 8 0 6 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 5

PARÁGRAFO UNO, COMO SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA, PODRÁ REALIZAR CUALQUIER ACTIVIDAD LICITA DE COMERCIO EN EL PAÍS O EN EL EXTERIOR, POR EJEMPLO, Y DE MANERA ILUSTRATIVA MÁS NO LIMITATIVA, GESTIÓN DE LICENCIAS, REGISTROS DE EXPORTACIÓN O IMPORTACIÓN, CONVENIOS RELATIVOS A ESAS ACTIVIDADES Y LOS ACTOS RELACIONADOS CON EL MISMO. PARÁGRAFO TRES: POR RAZÓN DE SU OBJETO SOCIAL, LA SOCIEDAD NO PODRÁ CONSTITUIRSE GARANTE NI FIADORA DE OBLIGACIONES DISTINTAS DE LAS PROPIAS NI GARANTIZAR CON SUS BIENES OBLIGACIONES DE TERCEROS, A MENOS QUE LO AUTORICE EN CADA CASO LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS CON EL VOTO DE LA TOTALIDAD DE LOS MIEMBROS PRESENTES EN LA REUNIÓN CORRESPONDIENTE.

CERTIFICA:

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

REPRESENTACIÓN LEGAL. ADMINISTRACIÓN. LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE AL REPRESENTANTE LEGAL, EL CUAL SE CLASIFICARÁ EN TRES TIPOS, TIPO A, TIPO B Y TIPO C, ASÍ COMO LA GESTIÓN Y EJECUCIÓN DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. LOS REPRESENTANTES LEGALES SERÁN DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS POR UN TÉRMINO INDEFINIDO Y SE MANTENDRÁN VIGENTES HASTA TANTO NO SEAN REMOVIDOS DE SUS CARGOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. ADICIONALMENTE SE CREA EL CARGO DE REPRESENTANTE LEGAL PARA ASUNTOS LEGALES, ADMINISTRATIVOS Y JUDICIALES EN TODAS LAS JURISDICCIONES, EL CUAL SERÁ IGUALMENTE DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y CUYAS FUNCIONES SE DESCRIBEN EN EL ARTÍCULO SIGUIENTE DE ESTOS ESTATUTOS.

FUNCIONES DEL REPRESENTANTE LEGAL.- EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, SEA REPRESENTANTE TIPO A, B O C, ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA

COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SUJECCIÓN A LAS ÓRDENES E INSTRUCCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. AL REPRESENTANTE LEGAL LE CORRESPONDE: 1) REPRESENTAR A LA SOCIEDAD EN LOS NEGOCIOS SOCIALES SIN LÍMITE DE CUANTÍA Y ACTUACIÓN, SIEMPRE Y CUANDO ACTÚEN

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 6

DE MANERA CONJUNTA DOS REPRESENTANTES TIPO A, O UN REPRESENTANTE TIPO A CONJUNTAMENTE CON UN REPRESENTANTE TIPO B; 2) COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA UNA CUANTÍA DE DOS MILLONES DE DÓLARES DE ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (US\$2.000.000), SIEMPRE Y CUANDO ACTÚEN DE MANERA CONJUNTA DOS REPRESENTANTES TIPO B, O UN REPRESENTANTE TIPO B CON UN REPRESENTANTE TIPO C, O DOS REPRESENTANTES TIPO C. LOS REPRESENTANTES LEGALES CUALQUIERA SEA SU TIPO, DONDE ACTÚEN DE MANERA CONJUNTA AL MENOS DOS DE ELLOS Y SIN LÍMITE DE CUANTÍA PODRÁN (I) SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD CONTRATOS DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS, IMPORTADOS O DE TITULARIDAD DE LA SOCIEDAD, (II) PRESENTAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD PROPUESTAS U OFERTAS DENTRO DE PROCESOS LICITATORIOS, INVITACIONES DIRECTAS O CUALQUIER PROCESO CONTRACTUAL. ASIMISMO, PODRÁ SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PARA FORMALIZAR EL CONTRATO EN CASO DE SER ADJUDICADO A LA SOCIEDAD, (III) OTORGAR PODERES. LA OTORGACIÓN DE PODERES DE MANERA PARCIAL Y TOTAL EN NINGÚN CASO PODRÁ EXCEDER LAS CUANTÍAS ESTABLECIDAS PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE REPRESENTANTES A, B Y C. EL OTORGAMIENTO DE PODERES ESTARÁ SUJETO A LAS REGLAS DE COMBINACIONES Y FIRMAS ESTABLECIDAS ANTERIORMENTE.

NO OBSTANTE LO ANTERIOR, EL REPRESENTANTE LEGAL CUALQUIERA SEA SU TIPO, DE FORMA INDIVIDUAL Y SIN LÍMITE DE CUANTÍA, PODRÁ FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIO Y DECLARACIONES DE IMPUESTOS DEL ORDEN NACIONAL Y DISTRITAL.

DE IGUAL MANERA EL REPRESENTANTE LEGAL PARA ASUNTOS LEGALES, ADMINISTRATIVOS, JUDICIALES Y EN TODAS LAS JURISDICCIONES TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ASÍ MISMO PODRÁ OTORGAR PODERES PARA LOS SIGUIENTES ASUNTOS: 1) REPRESENTAR A LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE EN TODOS LOS ASUNTOS LEGALES, JUDICIALES, ADMINISTRATIVOS, LABORALES, CIVILES, PENALES, CONTENCIOSOS ADMINISTRATIVOS Y DEMÁS ASUNTOS RELACIONADOS; 2) ADELANTAR TODO TIPO DE TRÁMITES ANTE CUALQUIER AUTORIDAD O ENTIDAD PÚBLICA; 3) REPRESENTAR A LA SOCIEDAD EN AUDIENCIAS JUDICIALES, CONCILIAR, RECIBIR, TRANSIGIR, DESISTIR Y CONFERIR PODERES EN RELACIÓN CON LAS ATRIBUCIONES AQUÍ DESCRITAS PARA DICHO REPRESENTANTE.

ADICIONALMENTE, Y CON LAS LIMITACIONES DE MONTOS ANTES EXPUESTAS, EL REPRESENTANTE LEGAL PODRÁ

- 1) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL;
- 2) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS

*** CONTINUA ***



01



* 1 3 8 6 4 0 8 0 7 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 7

AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, Y DEMÁS APLICABLES.

3) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS;

4) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA;

5) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS;

6) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADO QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE.

7) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.;

8) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS TENGA ATRIBUCIONES; DE ACUERDO AL REGLAMENTO INTERNO DE LA COMPAÑÍA.

9) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES;

10) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS 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 CUANTÍAS, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS;

11) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIONES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 8

EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE;

12) RESOLVER SOBRE LAS RENUNCIAS Y LICENCIAS DE LOS EMPLEADOS DE LA COMPAÑÍA, CUYO NOMBRAMIENTO LE CORRESPONDA.

13) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

14) LOS REPRESENTANTES TIPO B Y C NO PODRÁN VENDER O AUTORIZAR LA VENTA DE LOS INTANGIBLES DE LA COMPAÑÍA.

15) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A LOS ESTATUTOS. SON FUNCIONES DEL REPRESENTANTE LEGAL PARA ASUNTOS LEGALES, ADMINISTRATIVOS Y JUDICIALES EN TODAS LAS JURISDICCIONES LAS SIGUIENTES: 1) REPRESENTAR A LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE EN TODOS LOS ASUNTOS JUDICIALES, ADMINISTRATIVOS, LABORALES, CIVILES, PENALES, CONTENCIOSOS ADMINISTRATIVOS, Y DEMÁS ASUNTOS RELACIONADOS; 2) ADELANTAR TODO TIPO DE TRÁMITES ANTE CUALQUIER AUTORIDAD O ENTIDAD PÚBLICA; 3) REPRESENTAR A LA SOCIEDAD EN AUDIENCIAS JUDICIALES, CONCILIAR, RECIBIR, TRANSIGIR, DESISTIR Y CONFERIR PODERES EN RELACIÓN CON LAS ATRIBUCIONES AQUÍ DESCRITAS.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 127 DEL 12 DE DICIEMBRE DE 2012

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 14 DE DICIEMBRE DE 2012 No. 14639 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REPRESENTANTE LEGAL TIPO A

ALEJANDRO WEINSTEIN MANIEU

PPTE.5920870-5

REPRESENTANTE LEGAL TIPO A

ALEJANDRO WEINSTEIN CRENOVICH

PPTE.2228962-4

REPRESENTANTE LEGAL TIPO A

NICOLAS WEINSTEIN MANIEU

PPTE.5920871-3

REPRESENTANTE LEGAL TIPO A

*** CONTINUA ***

23



01



* 1 3 8 6 4 0 8 0 8 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 9

NICOLAS WEINSTEIN DIAZ
PPTE.15376690-8
REPRESENTANTE LEGAL TIPO B
PATRICIO VARGAS MUÑOZ
PPTE.12232715-9
REPRESENTANTE LEGAL TIPO B
VICTOR JULIO CHUNCO
C.E.439831
REPRESENTANTE LEGAL TIPO B
AGUSTIN EGUIGUREN
PPTE.11472453-K
REPRESENTANTE LEGAL TIPO C
LUIS PALACIOS
C.C.319788
REPRESENTANTE LEGAL TIPO C
FRANCISCO JAVIER PICART LAURENZ
C.E.399661
REPRESENTANTE LEGAL TIPO C
JULIO ESPINOZA OVALLE
PPTE.10931698-9

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 131 DEL 17 DE JUNIO DE 2013
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 24 DE JUNIO DE 2013 No. 7218 DEL LIBRO IX
FUE(RON) NOMBRADO(S):
REPRESENTANTE LEGAL PARA ASUNTOS LEGALES, ADMINISTRATIVOS Y JUDICIALES
TITO NOE PARRA MURILLO
C.C.79579680

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 129 DEL 21 DE MARZO DE 2013
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 29 DE AGOSTO DE 2013 No. 10088 DEL LIBRO IX
FUE(RON) NOMBRADO(S):
REPRESENTANTE LEGAL TIPO C
VICTOR JULIO CHUNCO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 10

C.E.439831

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 130 DEL 15 DE MAYO DE 2013
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 28 DE MAYO DE 2013 No. 6165 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL FIRMA
BDO AUDIT S.A.
NIT.860600063-9

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 21 DE MAYO DE 2013
ORIGEN: BDO AUDIT S.A.
INSCRIPCION: 28 DE MAYO DE 2013 No. 6166 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL PRINCIPAL
GIOVANNI MOSQUERA RAYO
C.C.16739734

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 06 DE NOVIEMBRE DE 2013
ORIGEN: BDO AUDIT S.A.
INSCRIPCION: 20 DE NOVIEMBRE DE 2013 No. 13443 DEL LIBRO IX
FUE (RON) NOMBRADO(S):
REVISOR FISCAL SUPLENTE
CARLOS ANDRES BUENO PORTILLA
C.C.16506322

CERTIFICA:

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 3 8 6 4 0 8 0 9 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 11

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE DICIEMBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 28 DE DICIEMBRE DE 2009 BAJO EL NRO. 14869 DEL LIBRO IX
CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:
CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC
DOMICILIO: PROVINCIA DE PANAMA
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES
CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
NIT: 890301463-8
DOMICILIO: CALI VALLE
NACIONALIDAD: COLOMBIANA
ACTIVIDAD: LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA
REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS,
PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y
FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS
DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES.
PRESUPUESTO DE CONTROL: POSEE PARTICIPACIÓN ACCIONARIA MAYOR AL 50% A PARTIR
DEL 10 DE NOVIEMBRE DE 2009.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004
INSCRIPCIÓN: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005
INSCRIPCIÓN: 06 DE MAYO DE 2005 No. 4983 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE JUNIO DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE JUNIO DE 2006 No. 7526 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE NOVIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 28 DE NOVIEMBRE DE 2006 No. 13380 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2006 No. 14301 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2007
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2007 No. 13604 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE OCTUBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 22 DE OCTUBRE DE 2009 No. 12216 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 23 DE FEBRERO DE 2010
INSCRIPCIÓN: 25 DE FEBRERO DE 2010 No. 2203 DEL LIBRO IX

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 12

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 27 DE ABRIL DE 2010
INSCRIPCIÓN: 28 DE ABRIL DE 2010 NRO. 4911 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JUNIO DE 2010
INSCRIPCION: 17 DE JUNIO DE 2010 NRO. 7195 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE AGOSTO DE 2010
INSCRIPCION: 07 DE SEPTIEMBRE DE 2010 BAJO EL NRO. 10541 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE JUNIO DEL 2011
INSCRIPCION: 22 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NRO. 7772 LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE MAYO DE 2012
INSCRIPCION: 03 DE MAYO DEL 2012 NRO. 5421 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE JUNIO DE 2012
INSCRIPCIÓN: 05 DE JUNIO DEL 2012 NRO. 6825 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE AGOSTO DE 2012
INSCRIPCIÓN: 31 DE AGOSTO DEL 2012 NRO. 10510 DEL LIBRO IX
DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE NOVIEMBRE DE 2012
INSCRIPCION: 21 DE NOVIEMBRE DE 2012 No. 13665 DEL LIBRO IX
CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

NIT. 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

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

*** CONTINUA ***



01



* 1 3 8 6 4 0 8 1 0 *

25



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 13

CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

SUBORDINADA

AMERICAN GENERICS S A S

NIT. 800223214-9

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.

NIT. 815003912-2

DOMICILIO:PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD: LA SOCIEDAD EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ REALIZAR, ENTRE OTROS, LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES COMERCIALES Y EMPRESARIALES DESDE LA ZONA FRANCA CUMPLIENDO LAS NORMAS DEL RÉGIMEN FRANCO: 1) LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASI COMO FABRICAR, DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR Y EXPORTAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA. 2) DESARROLLAR Y EJECUTAR EN CUALQUIER FORMA O MODO SERVICIOS LOGÍSTICOS, CONTRATAR DIRECTAMENTE O MEDIANTE CONTRATO EXTERNO TODAS Y CADA UNA DE SUS ACTIVIDADES O SERVICIOS. 3) CELEBRAR CUALQUIER TIPO DE CONTRATO DE FABRICACIÓN DE MAQUILA CON ENTIDADES COLOMBIANAS O EXTRANJERAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL PERÚ S.R.L.

DOMICILIO:LIMA

NACIONALIDAD:PERU

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 14

NIT. 800097402-6

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD: PRODUCCIÓN, FABRICACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO HUMANO Y LA COMERCIALIZACIÓN DE TODA CLASE DE MERCANCÍAS POR CUENTA PROPIA O EN NOMBRE DE TERCEROS.

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

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

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

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

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.S.

DOMICILIO:SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

*** CONTINUA ***

26



01



* 1 3 8 6 4 0 8 1 1 *



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 15

NACIONALIDAD: REPÚBLICA DOMINICANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.

ACTIVIDAD: FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

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

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

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

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

CERTIFICA:

SE DEJA CONSTANCIA ASI MISMO, QUE LOS REPRESENTANTES LEGALES TIPO C ANTES DESIGNADOS DEBERÁN ACTUAR SIEMPRE DE LA SIGUIENTE FORMA:

JUAN CAMILO PALACIO CON JAVIER PICART; O

LUIS PALACIOS CON ROBERTO VENTURA; O

JULIO ESPINOZA CON JUAN CAMILO PALACIO; O

JULIO ESPINOZA CON LUIS PALACIOS; O

JULIO

ESPINOZA

CON

JAVIER

PICART

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2014/02/18

HORA: 09:26:42

OPERACION: 09GM00218061

PAGINA: 16

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 2013

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.870576- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL SAS

UBICADO EN: CL. 36A NRO. 4 05 DE CALI

FECHA MATRICULA : 02 DE MAYO DE 2013

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 19 DE
MARZO DE 2013 .

CERTIFICA:

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

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

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

DADO EN CALI A LOS 18 DIAS DEL MES DE FEBRERO DEL AÑO 2014 HORA: 10:07:04
AM

