



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720-00014-0000

Fecha: 2013-12-24 12:26:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-299671-00000-0000

Fecha: 2013-12-24 12:26:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

24 DIC 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-299671-00000-0000

Fecha: 2013-12-24 12:26:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720-00014-0000

Fecha: 2013-12-24 12:26:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES**

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

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

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

GILEAD SCIENCES, INC.

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de Identificación

☒ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

39.690.713

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estados Unidos de América	333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América	Foster City
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
Fax		
6069701		

☒ 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 Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

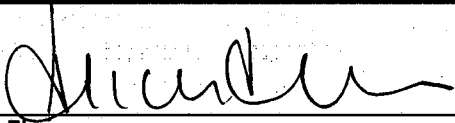
Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
No. Fax		
6069701		

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

4. Datos del Trámite		
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente _____ De: _____ A: _____	Expediente <u>11-114.720</u> De: <u>11-114.720</u> A: _____	Expediente _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. <u>13-123902</u>	Fecha: <u>Dic. 2, 2013</u>
---	----------------------------

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma		
ALICIA LLOREDA RICAURTE		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	Firma
C.C. 39.690.713 de Usaquén		53.215
Identificación		Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 114266

Bogotá D.C., Noviembre 12 de 2013 - 16:57:20

RECIBIDO DE : LLORED A & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	433561855	12/11/2013	19.570.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	300.000.00
				\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-114720- -00014-0000**

Fecha: 2013-12-24 12:26:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-299671- -00000-0000**

Fecha: 2013-12-24 12:26:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

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

, Noviembre 12 de 2013 - 16:57:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123902

Bogotá D.C., Diciembre 02 de 2013 - 16:53:14

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590198700	02/12/2013	50.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720- -00014-0000

Fecha: 2013-12-24 12:26:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-299671- -00000-0000

Fecha: 2013-12-24 12:26:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

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

, Diciembre 2 de 2013 - 16:53:33

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS			
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 12 / 24 AAAA MM DD		Recorrido: 2	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐				
Radicador:			Planilla:	

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA

RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:

2020

Fecha: 13 / 12 / 24
AAAA MM DD

Recorrido:

2

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-299671	0	2
2	11-114720	14	2
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El 10 Anexo Contiene un total de 7 Archivos,
7 en Formato pdf, los cuales fueron procesados.

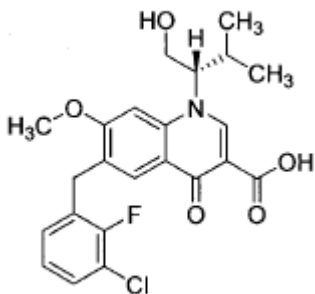
griselda

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 9/20	
(22) Fecha de solicitud: 06-09-11				(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): OLIYAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M.	
	61/150,652	06-02-09	US		
	61/150,655	06-02-09	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 06-09-11			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 12-08-10	
	Fecha de presentación de la solicitud: 04-02-10			N° publicación: WO 2010/091197 A3	
	No. de solicitud: PCT/US2010/023226				
(54) Título: TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN					

Resumen - Reivindicación(es):

Reiv. 1.-

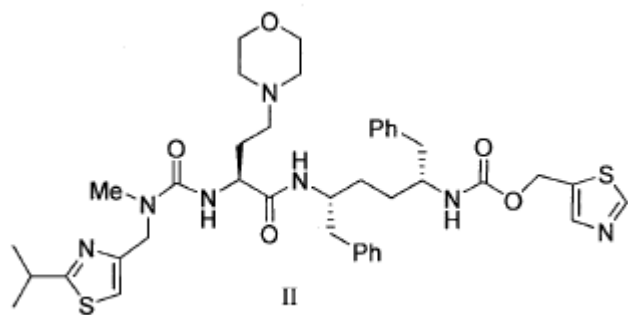
1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;
a) la primera capa comprende:
un compuesto de Formula I:



I

; y

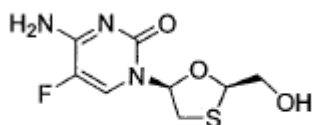
un compuesto de Formula II:



II

;

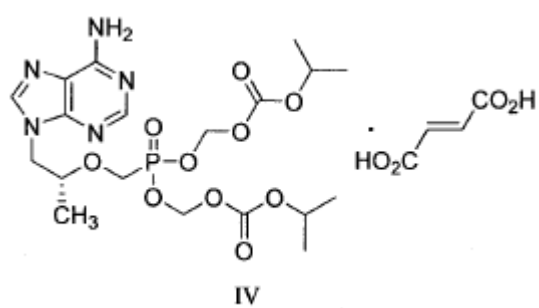
Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y
b) la segunda capa comprende:
un compuesto de Formula III:



III

; y

Una sal de Formula IV:



Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

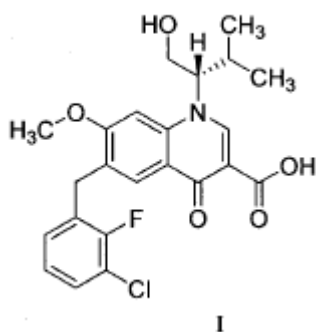
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐													
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-09-11 (51) Clasificación Internacional: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): OLİYAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE <table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/150,652</td><td>06-02-09</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/150,655</td><td>06-02-09</td><td>US</td></tr></table> (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-09-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04-02-10 No. de solicitud: PCT/US2010/023226 (87) Publicación internacional: Fecha: 12-08-10 No. Publicación : WO 2010/091197 A3		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/150,652	06-02-09	US		61/150,655	06-02-09	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País										
	61/150,652	06-02-09	US										
	61/150,655	06-02-09	US										
(54) Título: TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN													
(57) Resumen:													

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐													
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-09-11 (51) Clasificación Internacional: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): OLİYAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE <table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/150,652</td><td>06-02-09</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/150,655</td><td>06-02-09</td><td>US</td></tr></table> (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-09-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04-02-10 No. de solicitud: PCT/US2010/023226 (87) Publicación internacional Fecha: 12-08-10 N° publicación: WO 2010/091197 A3		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/150,652	06-02-09	US		61/150,655	06-02-09	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País										
	61/150,652	06-02-09	US										
	61/150,655	06-02-09	US										
(54) Título: TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN													

Reiv. 1.-

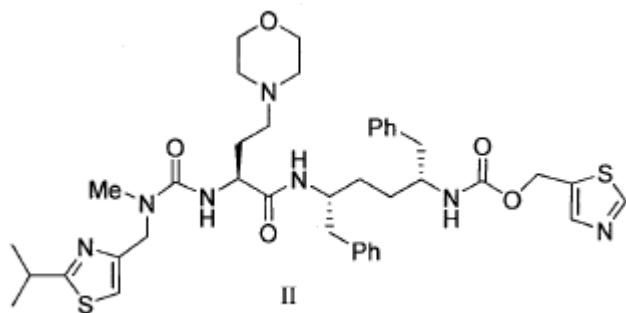
1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;
a) la primera capa comprende:
un compuesto de Formula I:



I

; y

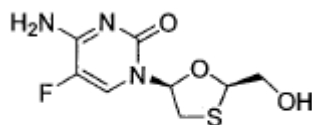
un compuesto de Formula II:



II

;

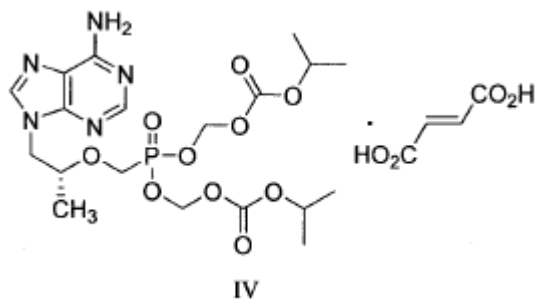
Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y
b) la segunda capa comprende:
un compuesto de Formula III:



III

; y

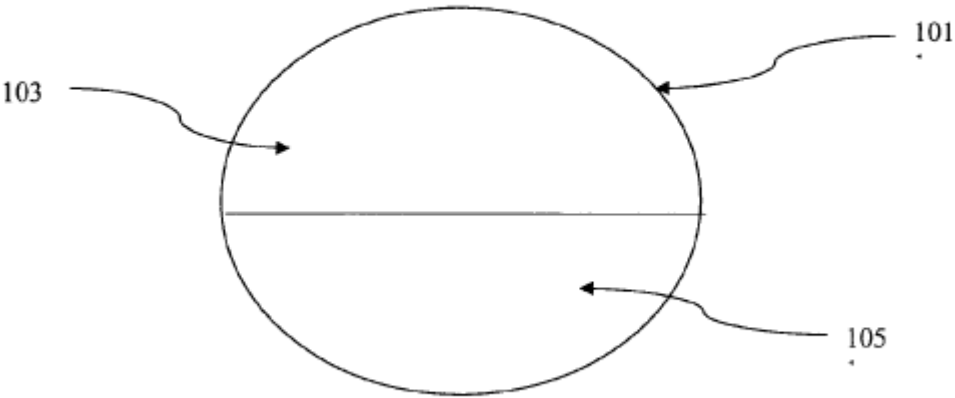
Una sal de Formula IV:

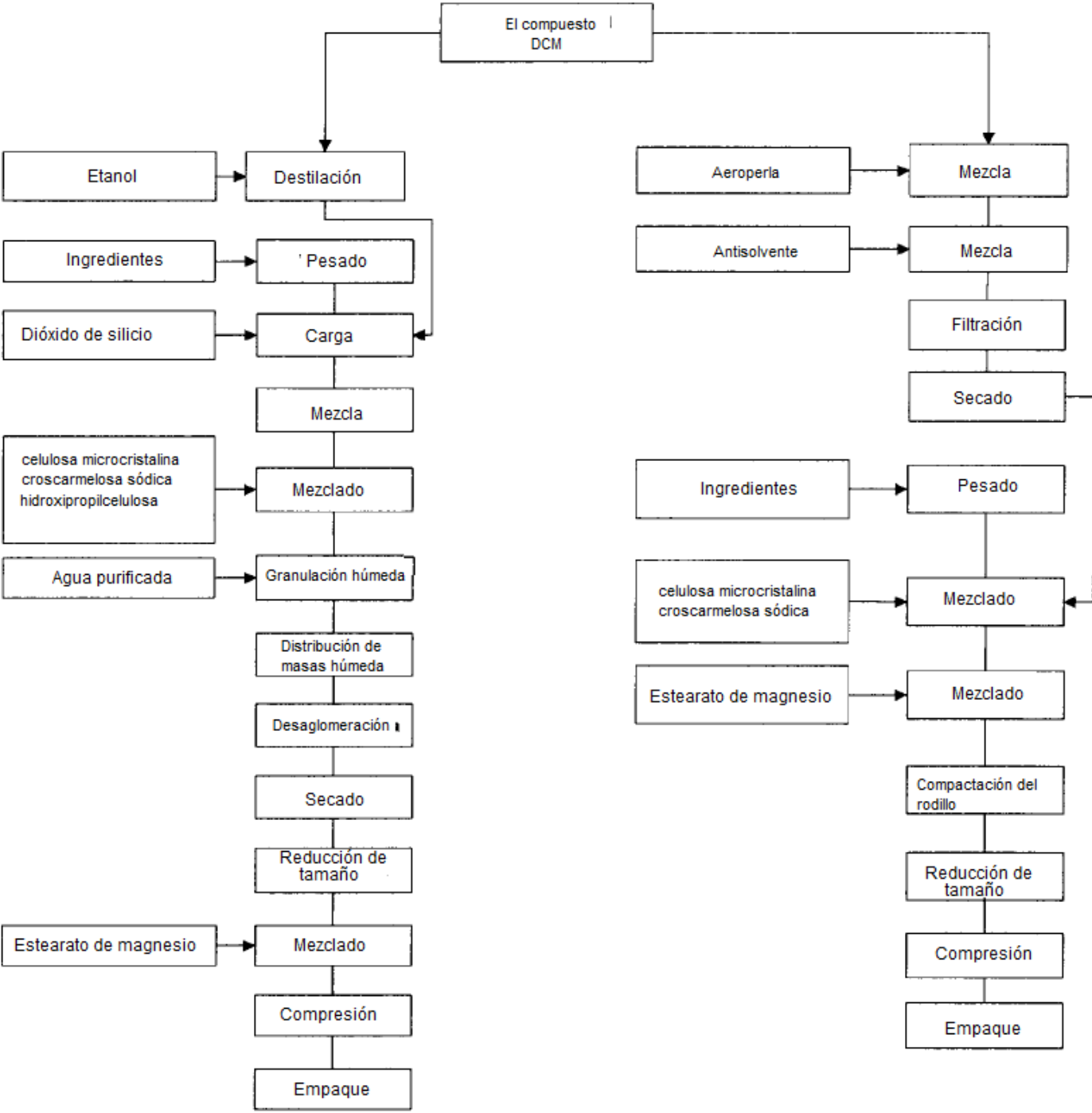


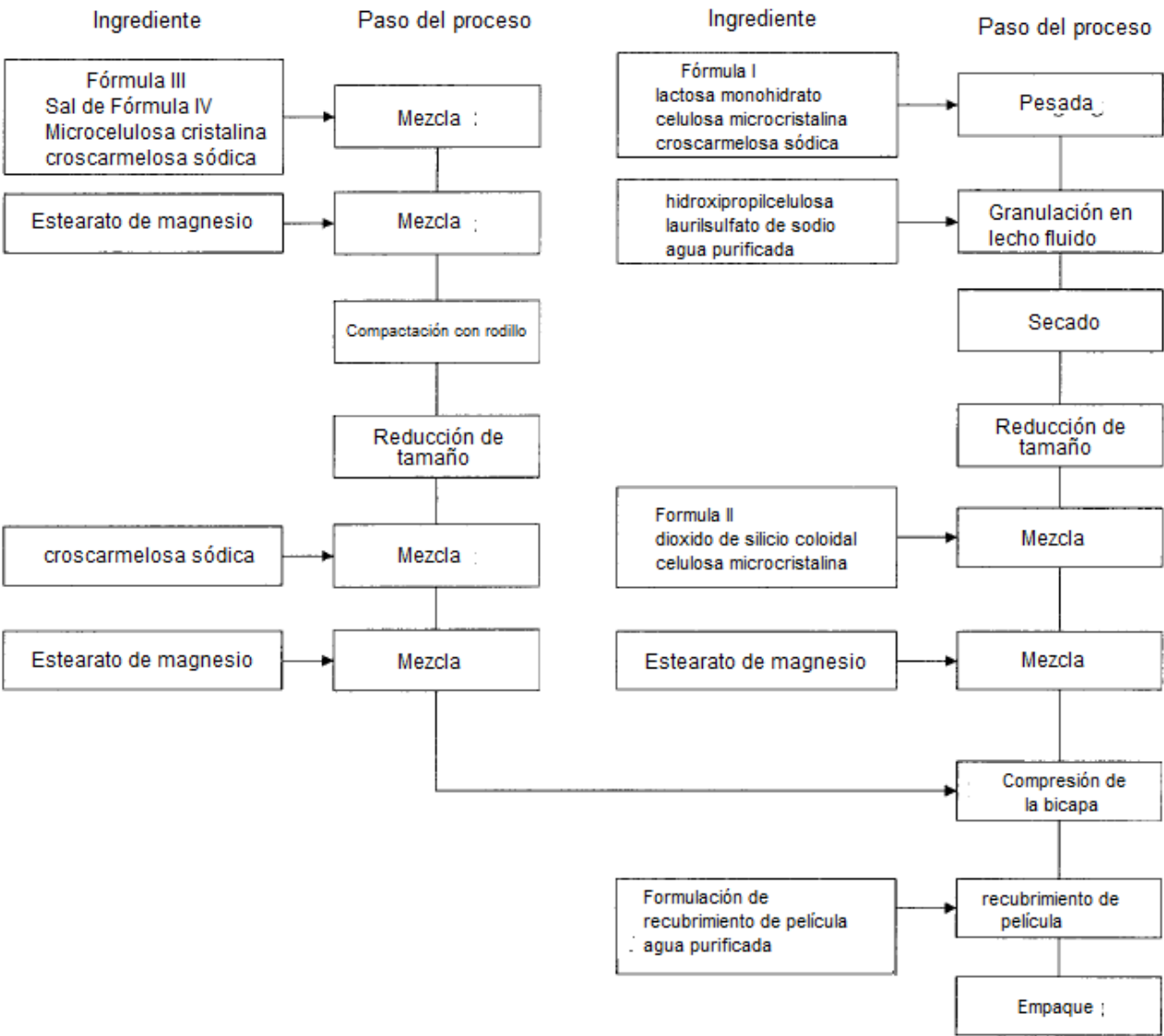
IV

Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

Figura 1





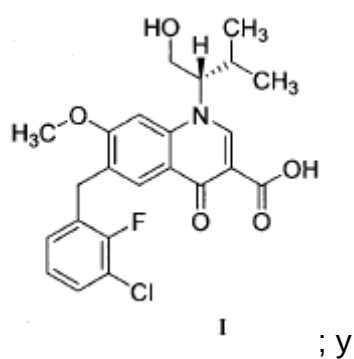


REIVINDICACIONES

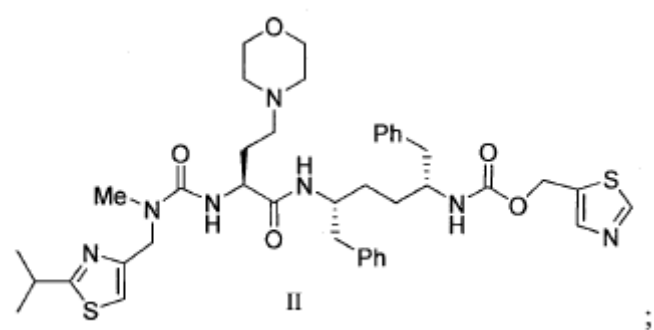
1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;

a) la primera capa comprende:

un compuesto de Formula I:



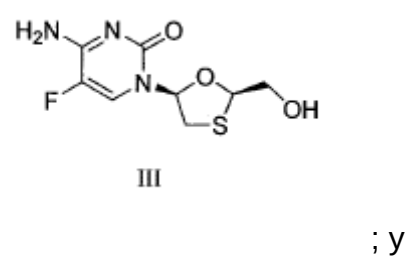
un compuesto de Formula II:



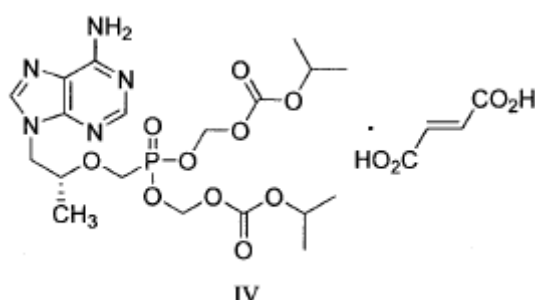
Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y

b) la segunda capa comprende:

un compuesto de Formula III:



Una sal de Formula IV:



Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

2. La tableta de la reivindicación 1 en donde la primera capa está en contacto con la segunda capa.

3. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en donde la proporción de peso del compuesto de Formula I al compuesto de Formula II es 1.0 ± 0.5 .

4. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde la primera capa comprende adicionalmente una pluralidad de partículas de sílice.

5. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde el compuesto de Formula II está asociado a partículas de sílice.

6. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende $150\text{mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula I; $150\text{mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula II; $200\text{mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula III; y $300\text{mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula IV.

7. La tableta de la reivindicación 6 que comprende $150\text{mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula I.

8. La tableta de la reivindicación 6 que comprende $150\text{mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula I.

9. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que comprende $150\text{mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula II.

10. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que comprende $150\text{mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula II.

11. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que comprende $200\text{mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula III.

12. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que comprende $200\text{mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula III.

13. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6- 12 que comprende $300\text{mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula IV.

14. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-12 que comprende $300\text{mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula IV.

15. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 14 que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

16. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 15 que se formula en forma de dosis unitaria.

17. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 16 que se formula para una dosis diaria.

18. Un método para preparar una tableta como se describe en la reivindicación que comprende: comprimir una composición que comprende el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II para proveer una primera capa presionada; adicionar el compuesto de Fórmula III y la sal de Fórmula IV a la primera capa presionada; y comprimir para proveer la tableta.

19. Una tableta como se describe en la reivindicación 1 que comprende:

	Compuesto de Fórmula II	
	Formulación de 150mg	
Componentes	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula III	13.9	200.0
Sal de Formula IV	20.9	300.0
Compuesto de Formula I	10.4	150.0
Compuesto de Formula II	10.4	150.0
Dióxido de silicio coloidal	12.0	172.5
Lactosa monohidrato	0.8	10.9
Celulosa microcristalina	20.8	299.5
Hidroxipropilcelulosa	0.5	7.5
Hidroxipropilcelulosa	0.6	9.0
Laurilsulfato de sodio	0.8	11.3
Croscarmelosa sódica	7.3	104.3
Estearato de Magnesio	1.6	22.4
Total	100	1437

20. Una tableta preparada como se describe en la reivindicación 18.

TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACION

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee formas de dosificación s+olidas (p.e., tabletas) que comprenden un compuesto de Formula I, un compuesto de Formula II, un compuesto de Formula III y una sal de Formula IV. [Insertar formula I, II, III, IV]

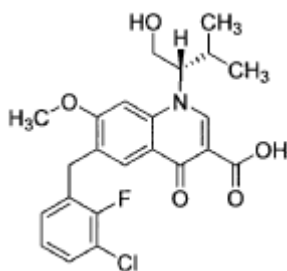
TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACION

Prioridad de la Invención

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Número 61/150,655 presentada el 6 de Febrero de 2009; y de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Número 61/150,652 presentada el 6 de Febrero de 2009. El contenido completo de cada una de estas solicitudes está incorporado en la presente mediante referencia.

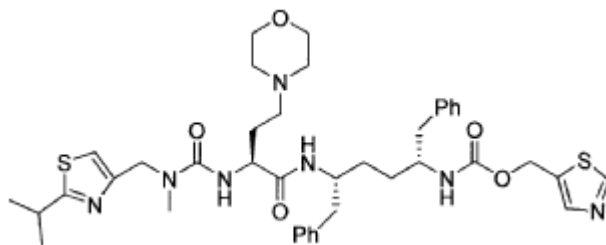
Antecedentes de la Invención

La Patente US 7,176,220 revela compuestos que se reporta que son útiles como inhibidores de integrasa. Un compuesto particular es el compuesto de Formula I (p.e. elvitegravir).



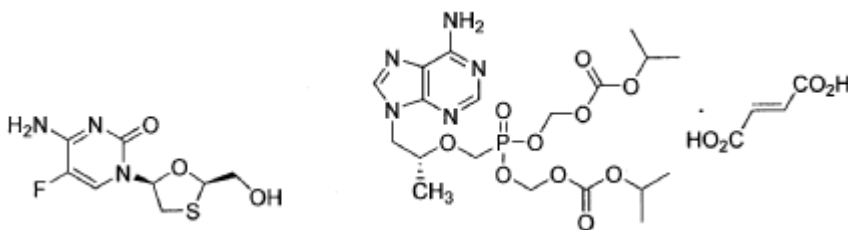
La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508 provee ciertas formas cristalinas específicas del compuesto de Formula I. Se reporta que las formas cristalinas específicas tienen estabilidad física y química superior comparadas con otras formas físicas del compuesto.

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/010921 describe compuestos que mejoran la farmacocinética de un fármaco co-administrado inhibiendo la monooxigenasa del citocromo P450. Tal inhibidor es el compuesto de Formula II.



II

WO 2008/010921 también describe composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y provee composiciones que incluyen al menos un agente terapéutico adicional. En las páginas 170 y 174 de WO 2008/010921 se describen además combinaciones de los compuestos revelados (p.e., un compuesto de Formula II). Entre el listado de los diferentes agentes está incluido el compuesto de Formula I (p.e. elvitegravir), el compuesto de Formula III (p.e. emtricitabina) y la sal de Formula IV (p.e. tenofovir disoproxil fumarato). Una discusión con respecto a las formulaciones de los compuestos también se puede encontrar en las páginas 159-168.



III

IV

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/103949 también revela compuestos que se reporta que son útiles para modificar la

farmacocinética de un fármaco co-administrado inhibiendo la monooxigenasa del citocromo. La página 199 de WO 2008/103949 describe la combinación específica de los compuestos de Formula I, Formula II, Formula III y Formula IV. Las formulaciones se discuten en las páginas 181-190.

A pesar de estos reportes, actualmente existe una necesidad de formas de dosificación sólidas mejoradas (p.e., tabletas) para la liberación de composiciones de agentes múltiples. También existe una necesidad de formas de dosificación sólidas mejoradas que comprenden los compuestos de las Formulas I, II, III y IV que tienen estabilidad química, estabilidad física, características de liberación o uniformidad de dosificación mejoradas o aceptables. También existe una necesidad de procesos mejorados para preparar formas de dosificación sólidas de las composiciones que comprenden los compuestos de las Formulas I, II, III y IV.

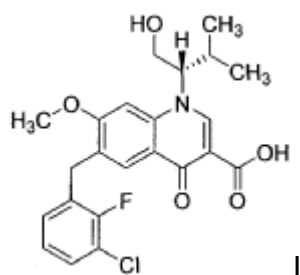
Resumen de la Invención

La presente invención provee formas de dosificación sólidas (p.e., tabletas) que comprenden los compuestos de Formula I, Formula II, Formula III y la sal de la Formula IV y métodos para preparar las formas de dosificación sólidas. El solicitante ha descubierto que las tabletas preparadas de una manera bicapa tienen propiedades superiores a las tabletas estructuradas alternativamente. Este descubrimiento representa un avance en el desarrollo de la terapia de combinación para el tratamiento de infecciones virales tales como el VIH.

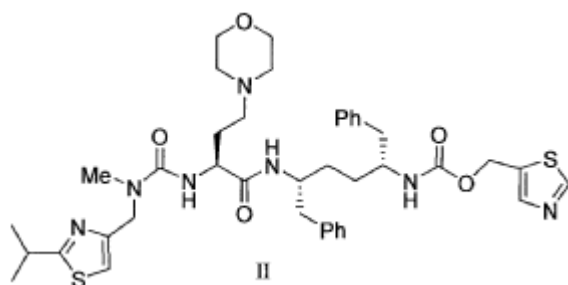
En consecuencia, en una realización, la invención provee una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa, en donde;

a) la primera capa comprende:

un compuesto de Formula I:



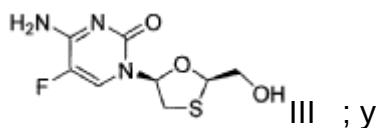
y un compuesto de Formula II:



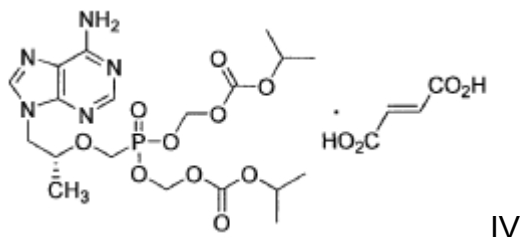
y opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

b) la segunda capa comprende:

un compuesto de Formula III:



Una sal de Formula IV:



y opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende $150 \text{ mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula I; $150 \text{ mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula II; $200 \text{ mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula III; y $300 \text{ mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula IV.

En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende $150 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula I; $150 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula II; $200 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula III; y $300 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula IV.

En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende $150 \text{ mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula I; $150 \text{ mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula II; $200 \text{ mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula III; y $300 \text{ mg} \pm 2\%$ del compuesto de Formula IV.

En una realización la invención provee una composición farmacéutica que consiste de $150 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula I; $150 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula II; $200 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula III; y $300 \text{ mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula IV como ingredientes farmacéuticamente activos; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización la invención provee una composición farmacéutica que consiste de 150 mg $\pm$ 2% del compuesto de Formula I; 150 mg $\pm$ 2% del compuesto de Formula II; 200 mg $\pm$ 2% del compuesto de Formula III; y 300 mg $\pm$ 2% del compuesto de Formula IV como ingredientes farmacéuticamente activos; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención provee una tableta que consiste de lo siguiente:

Componentes	Compuesto de Formula II Formulación de 150 mg	
	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula III	13.9	200.0
Sal de Formula IV	20.9	300.0
Compuesto de Formula I	10.4	150.0
Compuesto de Formula II	10.4	150.0
Dióxido de Silicio Coloidal	12.0	172.5
Lactosa Monohidratada	0.8	10.9
Celulosa Microcristalina	20.8	299.5
Hidroxipropil Celulosa	0.5	7.5
Hidroxipropil Celulosa	0.6	9.0
Lauril Sulfato de Sodio	0.8	11.3
Croscarmelosa de Sodio	7.3	104.3
Estearato de Magnesio	1.6	22.4
Total	100	1437.

La invención también provee métodos para preparar las tabletas de la invención aquí descritas, así como las composiciones intermediarias y los artículos que son útiles para preparar las composiciones de la invención. En consecuencia, en una realización la invención provee un método parpreparar una tableta de la invención que comprende: comprimir una composición que comprende el compuesto de formula I y el compuesto de formula II para proporcionar una primera capa prensada; agregar el compuesto de formula III y la sal de formula IV a la primera capa prensada; y comprimir para proveer la tableta de la invención. En una realización de la invención, la composición que comprende el compuesto de formula I y el compuesto de formula II es comprimida para proveer una capa blanda; se agrega una mezcla que comprende el compuesto de formula III y la sal de formula IV a la capa blanda para proveer una combinación final; y la combinación final es comprimida para proveer la tableta de la invención. En una realización, los métodos de la invención pueden comprender además recubrir la tableta.

La invención también provee los métodos ilustrados en las Figuras 2 y 3 y en los Ejemplos presentes, que son útiles para preparar las composiciones intermediarias y las tabletas de la invención.

Breve Descripción de las Figuras

La FIG. 1. ilustra una tableta de la invención.

La FIG. 2. ilustra la preparación de las composiciones de la invención.

La FIG. 3. ilustra la preparación de las composiciones de la invención.

Descripción Detallada

Los valores específicos listados a continuación para rangos y términos son para ilustración solamente; no excluyen otros valores.

Cantidades de Compuesto y Relaciones en Peso de Compuesto

Las tabletas de la invención comprenden compuestos de Formula I, Formula II, Formula III y la sal de Formula IV. Los pesos y relaciones aquí descritas se relacionan con la terapia de combinación descrita. Se entenderá que las cantidades de los diferentes compuestos pueden variar manteniéndose dentro del alcance de la invención. En una realización, la cantidad del compuesto de Formula I en una tableta de la invención es de 150 mg $\pm$ 10%. En otra realización, la cantidad del compuesto de Formula I en una tableta de la invención es de 150 mg $\pm$ 5%. En otra realización, la cantidad del compuesto de Formula I en una tableta de la invención es de 150 mg $\pm$ 2%. En una realización, la cantidad del compuesto de Formula II en una tableta de la invención es de 150 mg $\pm$ 10%. En otra realización, la cantidad del compuesto de Formula II en una tableta de la invención es de 150 mg $\pm$ 5%. En otra realización la cantidad del compuesto de Formula II en una tableta de la invención es de 150 mg $\pm$ 2%. En una realización de la cantidad del compuesto de Formula III en una tableta de la invención es de 200 mg $\pm$ 10%. En otra realización la cantidad del compuesto de Formula III en una tableta de la invención es de 200 mg $\pm$ 5%. En otra realización la cantidad del compuesto de Formula III en una tableta de la invención es de 200 mg $\pm$ 2%. En una realización, la cantidad de la sal de Formula IV en una tableta de la invención es de 300 mg $\pm$ 10%. En otra realización la cantidad de la sal de Formula IV en una tableta de la invención es de 300 mg $\pm$ 5%. En otra realización la cantidad de la sal de Formula IV en una tableta de la invención es de 300 mg $\pm$ 2%.

También se entenderá que varias relaciones en peso de los compuestos entre sí, dentro de la terapia de combinación descrita pueden variar manteniéndose dentro del alcance de la invención. En una realización, la relación en peso del compuesto de Formula I al compuesto de Formula II en una tableta de la

invención es de 1 ± 0.8 . En otra realización la relación en peso del compuesto de Formula I al compuesto de Formula II en una tableta de la invención es de 1 ± 0.5 . En otra realización la relación en peso del compuesto de Formula I al compuesto de Formula II en una tableta de la invención es de 1 ± 0.3 . En otra realización, la relación en peso del compuesto de Formula I al compuesto de Formula II en una tableta de la invención es de 1 ± 0.1 .

Formulaciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser formuladas con vehículos convencionales. Aunque es posible que los ingredientes activos de la composición sean administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Como se describe aquí, las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender los compuestos de las Formulas I, II, III y IV junto con uno o más vehículos aceptables. El(los) vehículo(s) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos al recipiente de la misma. En consecuencia, en una realización, la solicitud provee composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de las Formulas I, II, III y IV y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa aquí, el término vehículo incluye excipientes, glidants, rellenos, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, preservantes, agentes activos de superficie, agentes dispersantes y similares. El término vehículo incluye además agentes tales como agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes. Adicionalmente, estos términos incluyen los valores aquí mencionados así como valores de acuerdo con la práctica común. Las tabletas contendrán generalmente excipientes, glidants, rellenos, aglutinantes y similares. Todas las formulaciones pueden contener

opcionalmente excipientes tales como los indicados en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (Handbook of Pharmaceutical Excipients (APhA Publications, Washington, DC)), aquí incorporado mediante referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero está comúnmente alrededor de 7 a 10.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración aquí descritas. Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA), aquí incorporada mediante referencia en su totalidad. Tales métodos incluyen el paso de contactar el(los) ingrediente(s) activo(s) con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones pueden ser preparadas mediante asociación uniforme e íntima del (los) ingrediente(s) activo(s) con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, darle forma al producto (p.e., como una forma de dosificación unitaria).

Un vehículo particular que se puede usar en combinación con el compuesto de Formula II es una partícula de sílice. Típicamente, las partículas de sílice comprenden un sílice ahumada hidrofílica granular que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micras y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g (determinada de acuerdo con DIN 66 131 con nitrógeno). Las partículas de sílice también tienen típicamente un volumen de poso de aproximadamente 0.5 a 2.5 mL/g, en donde menos de aproximadamente 5% del volumen de poro

global tiene un diámetro de poro de menos de aproximadamente 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Adicionalmente, las partículas de sílice tienen típicamente un pH en el rango de aproximadamente 3.6 a aproximadamente 8.5 y una densidad por golpeteo de aproximadamente 220 a aproximadamente 700 g/L.

Un material de sílice específico (partícula) que es particularmente útil en las composiciones de la invención es AEROPERL® 300 (sílice ahumada), que está disponible en Evonik Degussa AG, Dusseldorf, Alemania. Sin embargo, también se pueden usar otros materiales que tienen propiedades físicas y químicas similares a los materiales de sílice aquí descritos, p.e., silicato de calcio (tal como Zeopharm), o aluminometasilicato de magnesio (tal como Neusilin). Son útiles las partículas de sílice que tienen un diámetro de grano medio de 10 a aproximadamente 120 micras son útiles. También son útiles las partículas de sílice que tienen un diámetro de grano medio de 20-40 micras. Son útiles las partículas de sílice que tienen un área superficial BET de aproximadamente 40 a 400 m²/g. También son útiles las partículas que tienen un área superficial BET de al menos 150 m²/g, o al menos 200 m²/g, o al menos 250 m²/g o al menos 275 m²/g.

En una realización, el compuesto de Formula II es asociado (p.e., recubierto en los poros o en la superficie) con las partículas de sílice antes de combinarse con los otros componentes de las composiciones de la invención. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice es de 20% ± 15%. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice es de 50% ± 10%. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice es de 45% ± 15%. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice es de 100% ± 20%. En una realización de la invención,

el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice es de $85\% \pm 15\%$.

Carga

El compuesto de Formula II puede ser cargado en las partículas de sílice usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Formula II puede ser cargado en las partículas de sílice mediante:

- a) rociado de una solución del compuesto (p.e., una solución del compuesto en un solvente de alcohol tal como etanol) sobre las partículas de sílice;
- b) combinar el compuesto de Formula II, un solvente adecuado (p.e., un solvente volátil tal como diclorometano), y las partículas de sílice; evaporar el solvente; y aislar el material sólido resultante; o
- c) combinar el compuesto de Formula I y un solvente volátil adecuado (p.e., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano), y las partículas de sílice; agregar un antisolvente (p.e., un solvente altamente no polar tal como hexanos o heptano) y aislar el material sólido resultante (como se ilustra en el Ejemplo 4).

El compuesto de Formula II puede ser combinado con un solvente adecuado y una pluralidad de partículas de sílice para proveer una mezcla. Opcionalmente, el compuesto de Formula II puede ser combinado con el solvente adecuado con mezclado concurrente. Típicamente, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice antes de la combinación es de aproximadamente $50\% \pm 10\%$. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice antes de la

combinación es de aproximadamente $20\% \pm 10\%$. En otra realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Formula II a las partículas de sílice antes de la combinación es de aproximadamente $30\% \pm 10\%$. Se puede usar cualquier solvente en el cual el compuesto de Formula II es soluble. Típicamente, el solvente comprende un solvente orgánico volátil, tal como por ejemplo, un alcohol (C_1 - C_6) (p.e., etanol).

Un compuesto de Formula II también puede ser cargado en un material de sílice disolviendo el compuesto en un solvente adecuado para proveer una solución que comprende el compuesto de Formula II; agregando partículas de sílice a la solución para proveer una mezcla; opcionalmente agitando o sacudiendo la mezcla; agregando un antisolvente a la mezcla; y aislando la mezcla sólida que comprende el compuesto de Formula II sobre las partículas de sílice. Solventes adecuados incluyen solvents orgánicos tales como cetonas (p.e., acetona), alcoholes (p.e., etanol) e hidrocarburos halogenados (p.e., diclorometano). Antisolventes adecuados incluyen solventes altamente no polares (p.e., hexano o heptano). La mezcla sólida final puede ser aislada mediante cualquier técnica de separación adecuada (p.e., filtración).

Se pueden combinar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la mezcla para proveer una segunda mezcla. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir rellenos, aglutinantes y desintegrantes. Con el fin de mejorar la procesabilidad de la mezcla en el proceso de granulación acuosa posterior, puede ser benéfico seleccionar rellenos y desintegrantes que sean compatibles con este proceso acuoso. Por ejemplo, se encontró que la celulosa microcristalina (relleno) y la croscarmelosa de sodio (desintegrante) son particularmente compatibles con el proceso de granulación acuosa posterior. También se encontró que la hidroxipropil celulosa (aglutinante) es particularmente compatible con el proceso de granulación posterior. En una realización de la invención, el

porcentaje en peso de celulosa microcristalina al peso total de la segunda mezcla es de aproximadamente $50\% \pm 20\%$. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de didroxipropil celulosa al peso total de la segunda mezcla es de $2\% \pm 1\%$. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de croscarmelosa de sodio es de $5\% \pm 2\%$. Después de la adición de los excipientes farmacéuticamente aceptables, la segunda mezcla puede ser mezclada, por can ejemplo, usando un mezclador mecánico, tal como un granulado de alto corte (Niro-Fielder, modelo PMA-25).

Se puede agregar agua a la segunda mezcla para proveer un granulado húmedo, que puede ser posteriormente des-aglomerado, p.e., con un tamiz malla 20. El secado, usando por ejemplo un secado de lecho fluido (Fluid Air, modelo 20), provee un material seco que comprende partículas sólidas. En una realización, el material seco tiene menos de aproximadamente 10.0% de contenido de humedad determinado por la pérdida al secado (LOD por sus siglas en inglés). En otra realización, el material seco tiene menos de aproximadamente 5.0% de contenido de humedad determinado por la pérdida al secado (LOD). En otra realización, el material seco tiene menos de aproximadamente 1.0% de contenido de humedad determinado como la pérdida al secado (LOD). El tamaño de estas partículas puede ser reducido, usando, p.e., un tamiz malla 40 o un molino adecuado (Quadro CoMil, modelo 197/S) para proveer una tercera mezcla.

Un lubricante/glidant farmacéuticamente adecuado (p.e., estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, o almidón pregelatinizado) puede ser combinado con la tercera mezcla para proveer una cuarta mezcla. En una realización, el porcentaje en peso de estearato de magnesio al peso total de la cuarta mezcla es de $1\% \pm 0.5\%$.

En una realización, la invención provee una composición preparada mediante los métodos aquí descritos. La invención provee también un producto preparado mediante cualquiera de los pasos de proceso aquí descritos.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como tabletas que contiene cada una, una cantidad predeterminada de los ingredientes activos; como un polvo o gránulos.

Una tableta se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, agente activo de superficie o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden ser preparadas mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o ranuradas, y son opcionalmente formuladas con el fin de proveer liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

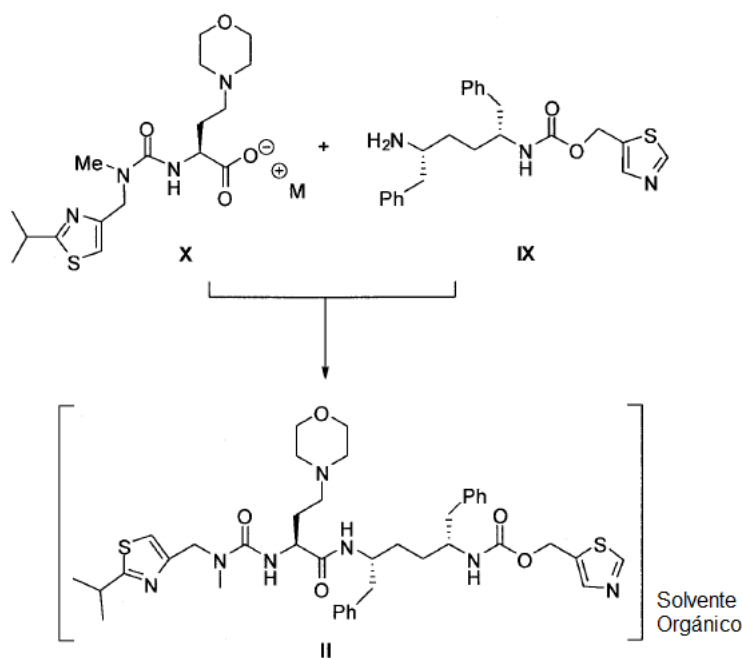
Las tabletas de la invención pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes preservantes, con el fin de proveer una preparación agradable. Son aceptables las tabletas que contienen los ingredientes activos en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granuladores o desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido

algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta forma, proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante en el tiempo tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato solos o con una cera.

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508 provee ciertas formas cristalinas específicas del compuesto de Formula I. El contenido completo de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508 está aquí incorporado mediante referencia (en particular, ver páginas 12-62 allí). Las formas cristalinas específicas se identifican aquí como Forma de Cristal II y forma de Cristal III. La forma de Cristal II tiene un patrón de difracción de polvo de Rayos X que tiene picos de difracción característicos en ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 6.56, 13.20, 19.86, 20.84, 21.22, y 25.22 medidos mediante un difractómetro de polvo de Rayos X. La forma de Cristal III tiene un patrón de difracción de polvo de Rayos X que tiene picos de difracción característicos en ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 8.54, 14.02, 15.68, 17.06, 17.24, 24.16, y 25.74 medidos mediante un difractómetro de polvo de Rayos X. En una realización, las composiciones de la invención incluyen un compuesto de formula que está en la Forma de Cristal II o Forma de Cristal III.

Preparación de un Compuesto de Formula II y Precarga sobre Sílice

Un compuesto de Formula II o una sal del mismo, se puede preparar acoplando una sal ácida de formula X, en donde M es un contraión, con una amina de formula IX, para formar la amida de Formula II correspondiente, descrita en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/103949 (ver, por ejemplo, página 254).



Esta reacción formadora de amida puede llevarse a cabo bajo condiciones estándar. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un solvente orgánico adecuado (p.e., tetrahidrofurano o diclorometano) en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado (p.e., EDC•HCl y HOBt). Otros reactivos y condiciones de acoplamiento de amida adecuados se conocen en el campo. La reacción puede realizarse típicamente a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 20 °C. La solución de reacción final que contiene el compuesto de Formula II en diclorometano (DCM) puede ser utilizada directamente en los procesos ilustrados en la Figura 2 para proveer

composiciones representativas de la invención, o la solución en diclorometano del compuesto puede ser combinada con etanol, y la mezcla resultante puede ser destilada para remover el diclorometano, dejando una solución del compuesto de Formula II en etanol. Esta solución en etanol puede ser combinada con las partículas de dióxido de silicio y evaporada (como se ilustra en la columna izquierda de la Figura 2) para proveer una composición que comprende el compuesto de Formula II cargado sobre partículas de dióxido de silicio. Alternativamente, la solución en diclorometano del compuesto puede ser combinada con las partículas de dióxido de silicio, se puede agregar un antisolvente, y la mezcla resultante puede ser filtrada y secada (como se ilustra en la columna derecha de la Figura 2) para dar una composición que comprende el compuesto de Formula II cargado.

La Figura 1 muestra una sección transversal de una tableta (101) de la invención. La tableta incluye una primera capa (103) que comprende un compuesto de Formula I y un compuesto de Formula II. La tableta también incluye una segunda capa (105) que comprende un compuesto de Formula III y una sal de Formula IV.

La Figura 2 ilustra los procesos que se pueden usar para preparar una tableta que comprende un compuesto de formula II.

La Figura 3 ilustra un proceso para preparar una tableta bicapa de la invención. Este proceso se detalla adicionalmente en el Ejemplo 1.

Ahora se ilustrará la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formación de Tableta.

El procedimiento de fabricación para una tableta de combinación de dosis fija que contiene los compuestos de las Formulas I, II, III y IV incluye los siguientes pasos: 1) granulación en lecho fluido y secado del compuesto de Formula I, 2) granulación de alto corte y secado en lecho fluido del compuesto de Formula II o el compuesto de Formula II cargado sobre las partículas de sílice, 3) granulación en seco del compuesto de Formula III y granulación en seco de la sal de Formula IV, 4) molienda de la granulación en seco del compuesto de Formula III y molienda de la granulación en seco de la sal de Formula IV, 5) mezclado del compuesto de Formula III y la sal de Formula IV, 6) mezclado del compuesto de Formula I y el compuesto de Formula II, 7) compresión de bicapa con una capa que consiste de la mezcla de los compuestos de Formula I y Formula II y la otra capa que consiste de la mezcla de los compuestos de Formula III y Formula IV para formar una tableta, 8) recubrimiento de la tableta, y 9) empaque de la tableta recubierta.

El control de peso durante el proceso para una tableta bicapa fue superior comparado con una configuración de tableta tricapa. El control de peso bicapa para la capa que contiene los compuestos de Formula I y Formula II estuvo entre 100.2% y 100.8% del peso de capa objetivo medio. Los pesos medios para la tableta total estuvo entre 99.5% y 100.7% del peso de tableta objetivo medio. El valor de desviación estándar relativa (RSD pos sus siglas en inglés) para la capa que contiene los compuestos de Formula I y Formula II estuvo entre 1.4% y 2.2%, mientras que el RSD para la tableta total estuvo entre 0.7% y 1.2%. Estos valores de RSD bajos indican variabilidad de peso muy baja durante el proceso de compresión de la tableta bicapa. La friabilidad al inicio y

el final del proceso de compresión fue de 0.0%. No se observaron tabletas, astilladas, decapadas o rotas durante la compresión de bicapa.

Las diferencias de propiedad del material y compresibilidad significativas entre la capa 1 y la capa 2 presentaron el riesgo de separación de capa durante el proceso de compresión de tableta usando el proceso de precarga de la Formula II en un vehículo sólido. Sin embargo, las tabletas resultantes estaban intactas sin defectos y resistieron el proceso de recubrimiento de película agresivo.

Como se describió anteriormente, una mezcla intermediaria que es útil para preparar una carga de una tableta de la invención es una composición que comprende el compuesto de formula I y el compuesto de formula II. En consecuencia, en una realización, la invención provee una composición que comprende el compuesto de formula I y el compuesto de formula II. Los compuestos de formula I y II pueden estar presentes en cualquiera de las cantidades o relaciones aquí descritas, que son útiles para preparar las tabletas de la invención. Por ejemplo, las siguientes tablas ilustran los componentes y relaciones en peso representativas para las composiciones intermediarias que se pueden usar para preparar las tabletas de la invención.

Componentes	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula I	26.77	150.0
Compuesto de Formula II	13.39	75.0
Dióxido de silicio coloidal	15.40	86.3
Lactosa monohidrato	1.94	10.9
Celulosa microcristalina	29.32	164.3
Hidroxipropilcelulosa	1.34	7.5
Hidroxipropilcelulosa	0.80	4.5
Laurilsulfato de sodio	2.01	11.3
Croscarmelosa sódica	8.03	45.1
Estearato de Magnesio	1.00	5.6
Total	100.0	560

Componentes	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula I	23.61	150.0
Compuesto de Formula II	15.74	100.0
Dióxido de silicio coloidal	18.10	115.0
Lactosa monohidrato	1.714	10.9
Celulosa microcristalina	28.26	179.5
Hidroxipropilcelulosa	1.18	7.5
Hidroxipropilcelulosa	0.94	6.0
Laurilsulfato de sodio	1.77	11.3
Croscarmelosa sódica	7.67	48.8
Estearato de Magnesio	1.00	6.4
Total	100.0	635

Componentes	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula I	19.10	150.0
Compuesto de Formula II	19.10	150.0
Dióxido de silicio coloidal	21.97	172.5
Lactosa monohidrato	1.38	10.9
Celulosa microcristalina	26.74	210.0
Hidroxipropilcelulosa	0.96	7.5
Hidroxipropilcelulosa	1.15	9.0
Laurilsulfato de sodio	1.43	11.3
Croscarmelosa sódica	7.16	56.3
Estearato de Magnesio	1.00	7.9
Total	100.0	785

También se hicieron intentos para fabricar la tableta como una tricapa. Durante la compresión de la tricapa, la tableta se fabricó con una capa del compuesto de Formula I, una segunda capa que contiene el compuesto de Formula II y una tercera capa que contiene una mezcla del compuesto de Formula III y la sal de Formula IV. El intento inicial fue aplicar el compuesto de Formula II como primera capa, seguida por el compuesto de Formula I en la segunda capa, y finalmente la tercera capa de una mezcla del compuesto de Formula III y la sal de Formula IV. El peso de la capa que contiene el compuesto de Formula II era muy pequeño, lo que resultó en una capa de

tableta muy delgada que causó una colisión de las pinzas superior e inferior durante el proceso de compresión. El peso de la capa que contenía el compuesto de Formula I fue similar al peso de la capa que contenía el compuesto de Formula II, de modo que la colisión de las pinzas prevendría la configuración reversa. El peso de la mezcla que contiene los compuestos de Formula III y IV fue lo suficientemente grande como para presentar un espesor de capa que previniera la colisión de las pinzas durante el proceso de compresión. Esta capa fue seguida por una segunda capa que contenía el compuesto de Fórmula I y una tercera capa que contiene el compuesto de Fórmula II.

Se observaron diversos defectos en la tableta durante el proceso de compresión de la tableta que involucraban el proceso de las tres capas. También había dificultad controlando el peso de la tableta con esta configuración de tres capas. Adicionalmente, las segunda y tercera capas se separaron del centro de la tableta. Una tableta intacta, libre de defectos no se podría producir para la configuración de la tableta tricapa.

Combinando todos los compuestos de Fórmula I, II, III y IV en una mezcla para producir una tableta en monocapa que comprende la estabilidad química de la Formula IV. Adicionalmente, combinaciones inapropiadas de los compuestos de Fórmula I, II, III y IV en una tableta bicapa también comprometerán la estabilidad química de la Formula IV. Por ejemplo, la Formula IV en presencia del dióxido de silicio de la formulación de Fórmula II descompondrá la Formula IV; y la Formula IV en presencia de laurilsulfato de sodio de la formulación de Formula I descompondrá la Formula IV.

Ejemplo 2

La siguiente tabla ilustra composiciones representativas de la invención que son útiles para preparar tabletas de la invención

	Compuesto de Fórmula II Formulación de 75mg		Compuesto de Fórmula II Formulación de 100mg	
	%p/p	mg/tableta	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula III	16.5	200.0	15.5	200.0
Sal de Formula IV	24.7	300.0	23.3	300.0
Compuesto de Formula I	12.4	150.0	11.7	150.0
Compuesto de Formula II	6.2	75.0	7.8	100.0
Dióxido de silicio coloidal	7.1	86.3	8.9	115.0
Lactosa monohidrato	0.9	10.9	0.8	10.9
Celulosa microcristalina	20.9	253.8	20.9	269.0
Hidroxipropilcelulosa	0.6	7.5	0.6	7.5
Hidroxipropilcelulosa	0.4	4.5	0.5	6.0
Laurilsulfato de sodio	0.9	11.3	0.9	11.3
Croscarmelosa sódica	7.7	93.1	7.5	96.8
Estearato de Magnesio	1.7	20.1	1.6	20.9

Total	100	1212	100	1287
-------	-----	------	-----	------

Ejemplo 3

La siguiente tabla ilustra una composición representativa de la invención que es útil para preparar tabletas de la invención

	Compuesto de Fórmula II Formulación de 150mg	
Componentes	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula III	13.9	200.0
Sal de Formula IV	20.9	300.0
Compuesto de Formula I	10.4	150.0
Compuesto de Formula II	10.4	150.0
Dióxido de silicio coloidal	12.0	172.5
Lactosa monohidrato	0.8	10.9
Celulosa microcristalina	20.8	299.5
Hidroxipropilcelulosa	0.5	7.5
Hidroxipropilcelulosa	0.6	9.0

Laurilsulfato de sodio	0.8	11.3
Croscarmelosa sódica	7.3	104.3
Estearato de Magnesio	1.6	22.4
Total	100	1437

Ejemplo 4

La siguiente tabla ilustra una composición representativa de la invención que es útil para preparar tabletas de la invención

	Compuesto de Fórmula II Formulación de 150mg	
Componentes	%p/p	mg/tableta
Compuesto de Formula III	14.8	200.0
Sal de Formula IV	22.2	300.0
Compuesto de Formula I	11.1	150.0
Compuesto de Formula II	11.1	150.0
Lactosa monohidrato	0.8	10.9
Celulosa microcristalina	19.5	267.1
Dióxido de silicio coloidal	11.1	150.0
Croscarmelosa sódica	6.1	81.75

Hidroxipropilcelulosa	0.6	7.5
Laurilsulfato de sodio	0.8	11.25
Estearato de Magnesio	1.6	21.5
Peso del centro de la tableta	100	1350

Ejemplo 5

Se llevó a cabo un estudio de variación de dosis farmacocinética que involucra el compuesto de Formula II. Las dosis para el compuesto de Formula II para el estudio de variación de dosis incluían 50mg, 100mg y 200mg. Los datos farmacocinéticos para el compuesto de Formula II a partir del estudio de variación de dosis para la dosis de 100 mg se muestran en la siguiente tabla.

Datos PK (por sus siglas en inglés) para el compuesto de Formula II (estudio de variación de dosis; dosis de 100mg; n=11)	
AUC _{tau} (ng.hr/mL)	3440 (34.3)
C _{max} (mg/mL)	563 (30.7)
T _{1/2} (h)	3.12 (2.55, 3.36)
CL/F (L/h)	33.2 (43.6)

Q1= primer cuartil; Q3= tercer cuartil

Datos presentados como media aritmética (%CV); $T_{1/2}$ presentado como media (Q1, Q3); %CV, porcentaje de coeficiente de variación

Un estudio farmacocinético que involucra dos combinaciones de dosis fija de los compuestos de Fórmula I/ Fórmula II/ Fórmula III/ Fórmula IV también se llevó a cabo. Las dosis de la combinación de dosis fijas de los compuestos de Fórmula I/ Fórmula II/ Fórmula III/ Fórmula IV fueron 150mg/ 100mg/ 200mg/ 300mg (Dosis A) y 150mg/ 150mg/ 200mg/ 300mg (Dosis B) respectivamente. Los datos farmacocinéticos para el compuesto de Formula II del estudio que involucra dos combinaciones de dosis fija (Dosis A y Dosis B) se provee en la siguiente tabla.

Datos PK (por sus siglas en inglés) para el compuesto de Formula II (estudio de variación de dosis; dosis de 100mg; n=11)		
Media (CV%) PK	Dosis A (n=43)	Dosis B (n=42)
AUC_{tau} (ng.hr/mL)	5150 (31.7)	10400 (35.1)
C_{max} (mg/mL)	855 (27.6)	1570 (29.7)
C_{max} (mg/mL)	10.8 (83.6)	23.3 (103)

La exposición total, medida como área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), fue de 1.5 a 2 veces mayor para el compuesto de Formula II en el estudio de combinación de dosis fija (Dosis A) versus la exposición medida como área bajo la curva (AUC) para el estudio de variación de dosis que involucraba una dosis de 100mg de compuesto de Formula II. Debido a

esta exposición incrementada al compuesto de Formula II, o se requiere menos del compuesto de Formula I para proveer un efecto antiviral equivalente, o la misma cantidad del compuesto de Formula I proveerá un efecto antiviral aumentado cuando el compuesto de Formula I se administra con el compuesto de Formula II. Esta exposición incrementada inesperada al compuesto de Formula II, también sugiere que se requiere menos compuesto de Formula II para lograr exposición efectiva al compuesto de Formula II.

Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente se incorporan aquí por referencia, aunque se incorporaron individualmente por referencia. La invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y requeridas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones se pueden hacer mientras se mantenga dentro del espíritu y el alcance de la invención.

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

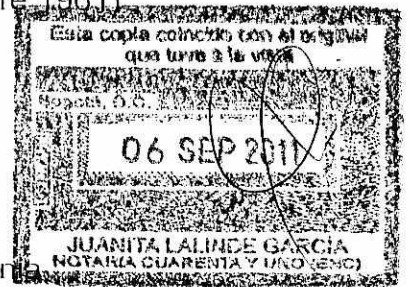
No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California



CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
BOGOTA D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES

Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010647
Anita Escobar

2010 MAR 23 A 10:52
RELACIONES EXTERIORES
MINISTERIO DE

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere para que el documento sea valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____



Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Gilead Sciences, Inc.
Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Brett A. Pletcher

Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Gregg H. Alton

Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Anita Escobar
010648

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 / A 10: 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

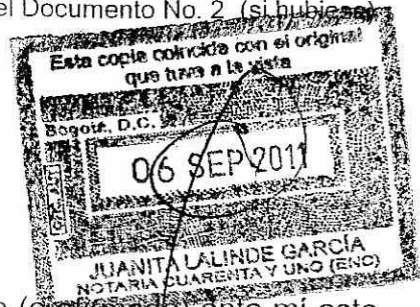


☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. A black diagonal line runs across the page from the upper left corner towards the lower right corner. On the far left edge, there are six numbered labels: "1.", "2.", "3.", "4.", "5.", and "6.", each aligned with one of the horizontal lines. The numbers are printed in a small, dark font. The rest of the page is empty except for the lines and the diagonal cut.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)



Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) _____

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.)

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
669010
Angela Macedo

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



16566.DOC v.1.18

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible))

Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



APOSTILLA

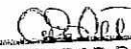
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

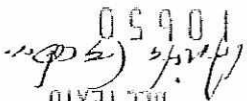
Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
Oficina del Secretario de
Delaware
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

010650

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A ID: 53
MINISTERIO DE
ACCIÓNES EXTERIORES



DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125

AUTENTICACION: 7840196

FECHA: 03-01-10



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario



ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la



supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella, o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Estatuto de la Empresa ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser



cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



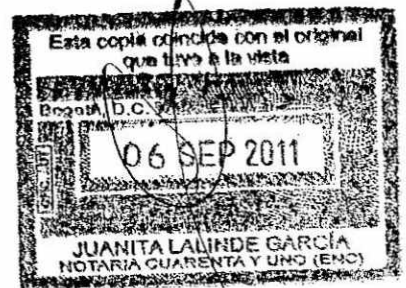
A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

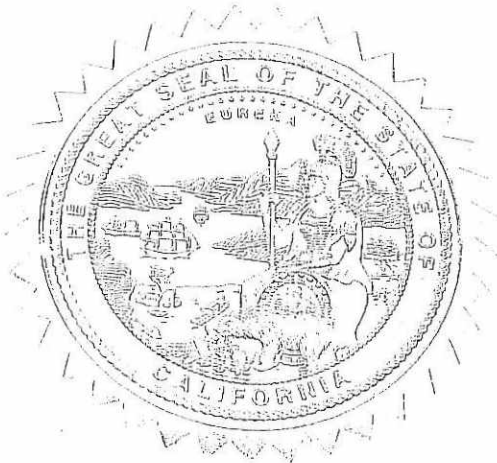
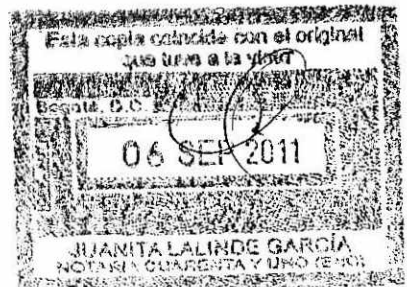
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Angela Macedo
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public,
State of California
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789640
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*

CALIFORNIA JURAT

State of California

}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by
Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who
appeared before me.



Angela Macedo
Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

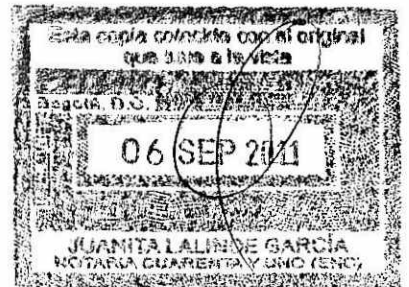
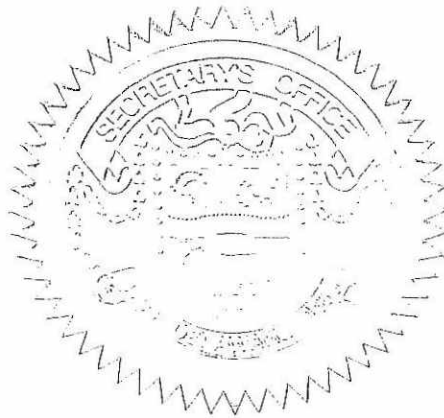
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

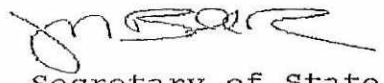
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

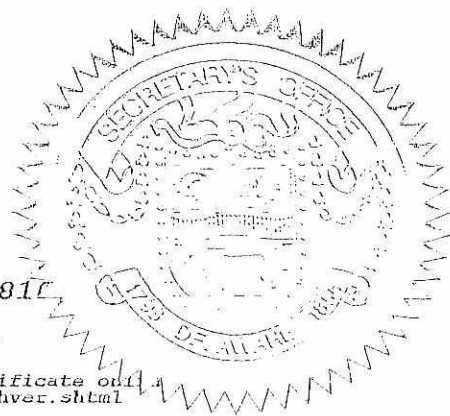

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 817

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


GREGG H. ALTON
Secretary

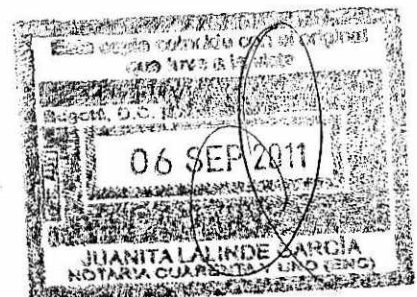


EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

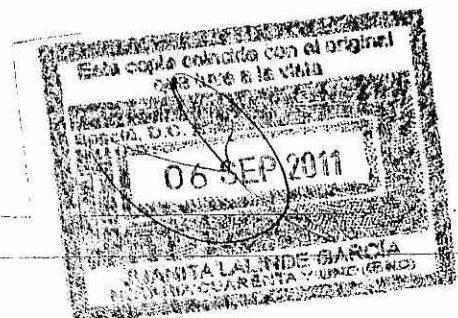
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) Vacancies. Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

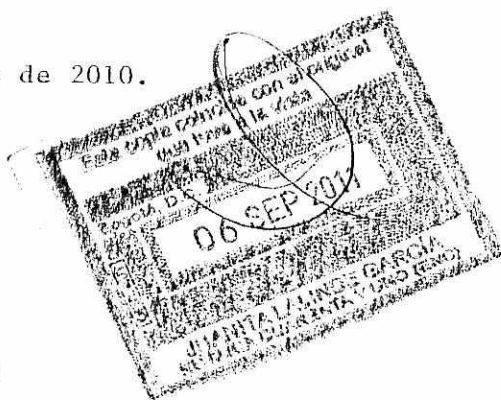
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of the appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.



Given and signed this 26th day of

February, 2010.

Frank P. Grassler

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

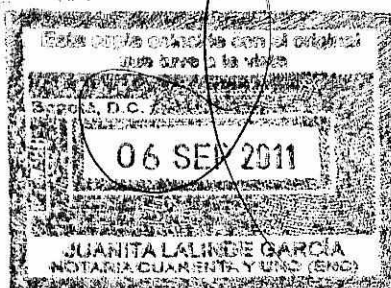
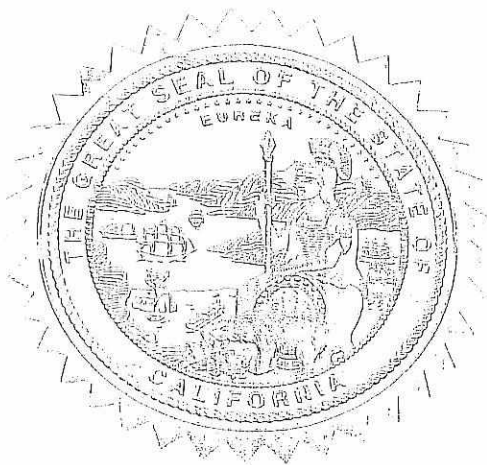
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789638
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

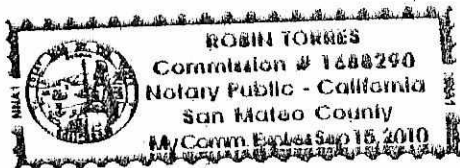
BY *[Signature]*

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public
Date Here Insert Name and Title of the Officer
personally appeared Frank P. Grassfer
Name(s) of Signer(s)



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

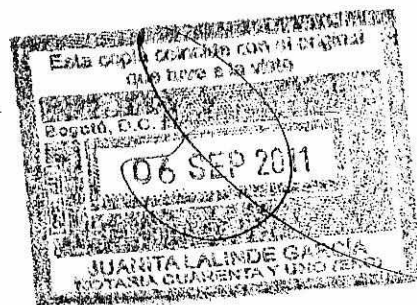
RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name

Office

Signature

Frank P. Grassler

Vice President,
Intellectual Property

Frank P. Grassler

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: Gregg H. Alton

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

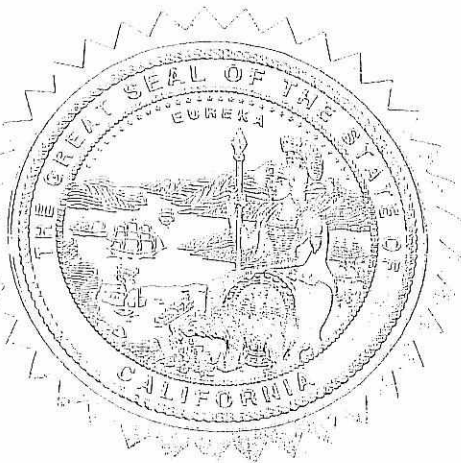
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789639*
9. *Seal/Stamp:*

CERTIFIED



10. Signature

Johanna Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], not Notary)

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by
Date Month Year
(1) Brett A. Pletcher
Name of Signer

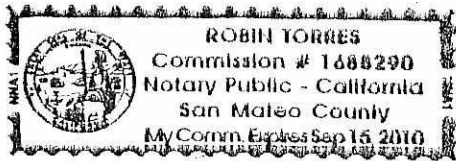
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) _____
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

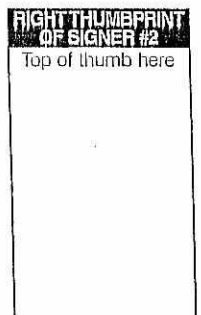
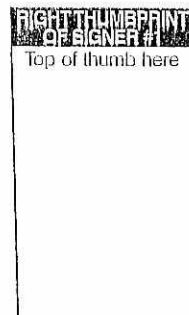
Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregg H. Alton



TRADUCCION OFICIAL No. 2012-01-18-027
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por P. R. Grant
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 5 de enero de 2012
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 12012131-5
9. Sello/Estampilla
Departamento de Estado
Estados Unidos de América
10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

29 de noviembre de 2011

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO
EL 01 DE JULIO DE 2009.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas
de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
P. R. Grant
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1	
Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
<u>Nombre</u>	<u>Fecha de Ejecución</u>
Reza Oliyai	06/29/2009
Mark M. Menning	06/29/2009
Joanna M. Kozlarska	06/29/2009
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Gilead Sciences, Inc.
Dirección:	333 Lakeside Drive
Ciudad:	Foster City
Estado/País:	CALIFORNIA
Código Postal:	94404
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61150652
DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(952)876-4098
<i>La correspondencia será enviada vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.</i>	
Teléfono:	952-876-4092
Email:	lmaw@vhpglobalip.com
Nombre Corresponsal:	Robert J. Harris
Dirección Línea 1:	VIKSINIS HARRIS & PADYS PLLP
Dirección Línea 2:	P.O. Box 111098
Dirección Línea 4:	St. Paul, MINNESOTA 55111-1098
NUMERO EXPEDIENTE APODERADO	01692.372PV1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Robert J. Harris
Total anexos: 3	
fuente= 01692.372PV1 Traspaso Formalizado1.tif	
fuente= 01692.372PV1 Traspaso Formalizado2.tif	
fuente= 01692.372PV1 Traspaso Formalizado3.tif	

500901075

PATENTE

REEL: 022904 FRAME: 0972

TRASPASO DE LOS INVENTORES

ESTE TRASPASO, hecho por Reza Oliyai; Mark M. Menning; y Joanna Koziara (en adelante llamados Cedentes), residentes en 1504 Alturas Drive, Burlingame, California 94010; 9 Hugo Street, San Francisco, California 94122 y 540 Trinidad Lane, Foster City, California 94044, respectivamente;

POR CUANTO, los Cedentes han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles en TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN, descritas en una solicitud Provisional para Patente de Invención de los Estados Unidos, ya presentada el 6 de febrero de 2009 como Solicitud de los EE.UU. No. 61/150,652; y

POR CUANTO, Gilead Sciences, Inc., una sociedad constituida bajo y de conformidad con las leyes de Delaware, con domicilio en 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (en adelante llamada "Cesionario"), desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de dicha invenciones y dicha Solicitud para Patente de Invención de los Estados Unidos para ser obtenida por lo tanto y sobre ella:

AHORA, POR LO TANTO, a todos a quienes concierna, sépase que a cambio de una consideración buena y suficiente, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente los Cedentes han vendido, cedido, trasferido y traspasado y por el presente venden, ceden transfieren y traspasan, al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo el derecho, título e interés en y de las invenciones y solicitud mencionadas para Patente de Invención, y en y de cualquiera y todas las divisiones, continuaciones, continuaciones en parte directas e indirectas, y solicitudes que continúan de dicha solicitud, y cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos que pudiesen otorgarse por lo tanto y sobre ella, y reemisiones, reexámenes y extensiones de dicha Patente de Invención, y todos los derechos bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, la misma que será tenida y disfrutada por el Cesionario, para su propio uso y beneficio y el uso y beneficio de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, hasta el final del término o términos para el cual pudiese otorgarse y/o extenderse una Patente de Invención, tan completa y enteramente como si la misma hubiese sido tenida y disfrutada por los Cedentes, si esta venta y traspaso no se hubiese hecho.

Y por la misma consideración, los Cedentes afirman y garantizan al cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, que, en el momento de formalización y entrega de estos presentes, con excepción de cualquier derechos, títulos e intereses que hayan surgido para el Cesionario bajo la ley o que ya hayan sido transferidos al Cesionario, los Cedentes son los únicos y legítimos propietarios de todo el derecho, título e interés en y de dichas invenciones y solicitud para Patente de Invención mencionada, y que los mismos están

libres de gravámenes y que los Cedentes tienen pleno poder y autoridad legítima para vender y traspasar la misma de la firma indicada en el presente.

Y por la misma consideración, los Cedentes por el presente acuerdan y convienen con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, que, los Cedentes firmarán todos los papeles y documentos, tomarán todos los juramentos legítimos y harán todos los actos que sean necesarios o requeridos para la adquisición, mantenimiento, formalización y defensa de cualquier Patente de Invención y solicitudes para Patente de Invención para dichas invenciones, sin cargo para el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cuando lo aconsejen los abogados del Cesionario, o los abogados de sus sucesores, representantes legales y cesionarios: que cualquier procedimiento en conexión con dichas invenciones, o dicha solicitud Provisional para Patente de Invención o cualquier procedimiento en conexión con cualquier Patente de Invención o solicitudes para Patente de Invención para dichas invenciones incluyendo pero sin limitarse a procedimientos de interferencia, es legítimo y deseable; o, que cualquier división, continuación o continuación en parte de cualquier solicitud para Patente de Invención, o cualquier reemisión, reexamen o extensión de cualquier Patente de Invención, que se obtenga sobre ella, es legítimo y deseable.

Y los Cedentes reconocen una obligación de traspaso de esta invención al Cesionario en el momento en que se hizo la invención.

Fecha: 6 / 29 / 2009

Firma: (ilegible)

Reza Oliyai

Fecha: 6 / 29 / 2009

Firma: (ilegible)

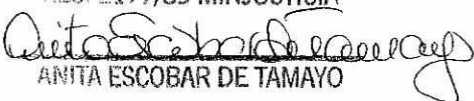
Mark M. Menning

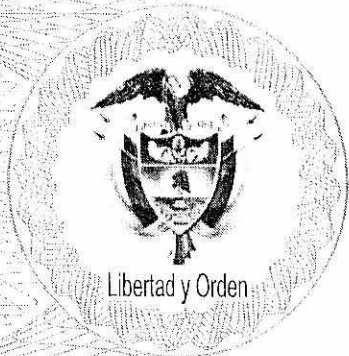
Fecha: 6 / 29 / 2009

Firma: (ilegible)

Joanna Koziara

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de enero de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR DE TAMAYO ANITA CECILE**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **1/20/2012 13:28:08 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBU13289157**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **12012131-5**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114821700724

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
GIOVANNY ANGULO ARIZA
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by *P.R. Grant*

3. acting in the capacity of *Certifying Officer*

4. bears the seal/stamp of *U.S. Patent and Trademark Office*

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the *fifth* of January, 2012

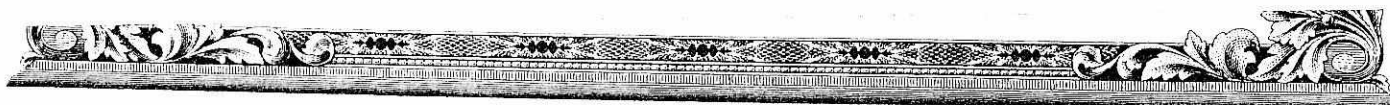
7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. *12012131-5*

9. Seal/Stamp:

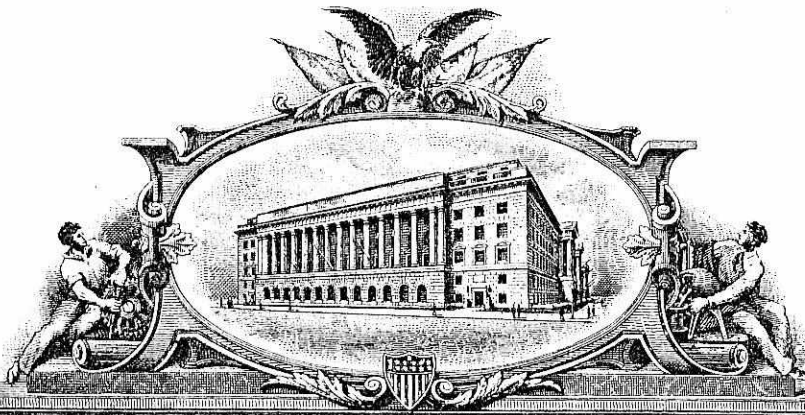
10. Signature:

Patrick O. Hatchett



Coburn

A 1864116



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

November 29, 2011

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JULY 01, 2009.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



P. R. Grant
P. R. GRANT
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

onic Version v1.1
sheet Version v1.1

MISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
TURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

ONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Reza Oliyai	06/29/2009
Mark M. Menning	06/29/2009
Joanna M. Koziara	06/29/2009

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Gilead Sciences, Inc.
Street Address:	333 Lakeside Drive
City:	Foster City
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94404

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61150652

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (952)876-4098
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 952-876-4092
Email: lmau@vhpglobalip.com
Correspondent Name: Robert J. Harris
Address Line 1: VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
Address Line 2: P.O. Box 111098
Address Line 4: St. Paul, MINNESOTA 55111-1098

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	01692.372PV1
NAME OF SUBMITTER:	Robert J. Harris

Total Attachments: 3
source=01692.372PV1 Executed Assignment#page1.tif

500901075

PATENT
REEL: 022904 FRAME: 0971

CH \$40.00 61150652

=01692.372PV1 Executed Assignment#page2.tif
=01692.372PV1 Executed Assignment#page3.tif

PATENT
REEL: 022904 FRAME: 0972

ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made by Reza Oliyai; Mark M. Menning; and Joanna M. Koziara (hereinafter referred to as Assignors), residing at 1504 Alturas Drive, Burlingame, California 94010; 9 Hugo Street, San Francisco, California 94122 and 540 Trinidad Lane, Foster City, California 94044, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in TABLETS FOR COMBINATION THERAPY, set forth in a Provisional application for Letters Patent of the United States, already filed on February 6, 2009 as U.S. Application No. 61/150,652; and

WHEREAS, Gilead Sciences, Inc., a Corporation organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that for good and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and application for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect divisions, continuations, continuations-in-part, and continuing applications of said application, and any and all Letters Patent in the United States which may be granted therefore and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as

fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignors hereby represent and warrant to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignors are the sole and lawful owners of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignors hereby covenant and agree to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignors will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Provisional application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

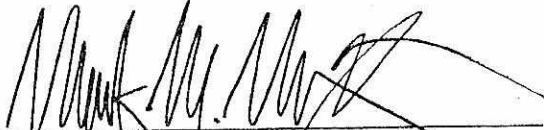
AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

Date: 6/29/2009

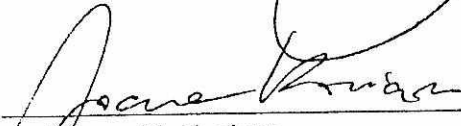
Signature: _____

Reza Oliyai

Date: June 29, 2009

Signature: 
Mark M. Menning

Date: June 29, 2009

Signature: 
Joanna M. Koziara