



No. 11-114720- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**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 AMÉRICA74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **GILEAD SCIENCES, INC.**

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **OLIYAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M.**

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/023226

Fecha: 04/02/10

Publicación Internacional No. WO 2010/091197 A3

Fecha: 12/08/10

⑥

Título (54)

"TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

06/02/09

06/02/09

(31) Número de Solicitud

61/150,652

61/150,655

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0078804

Fecha: 16 de Agosto de 2011

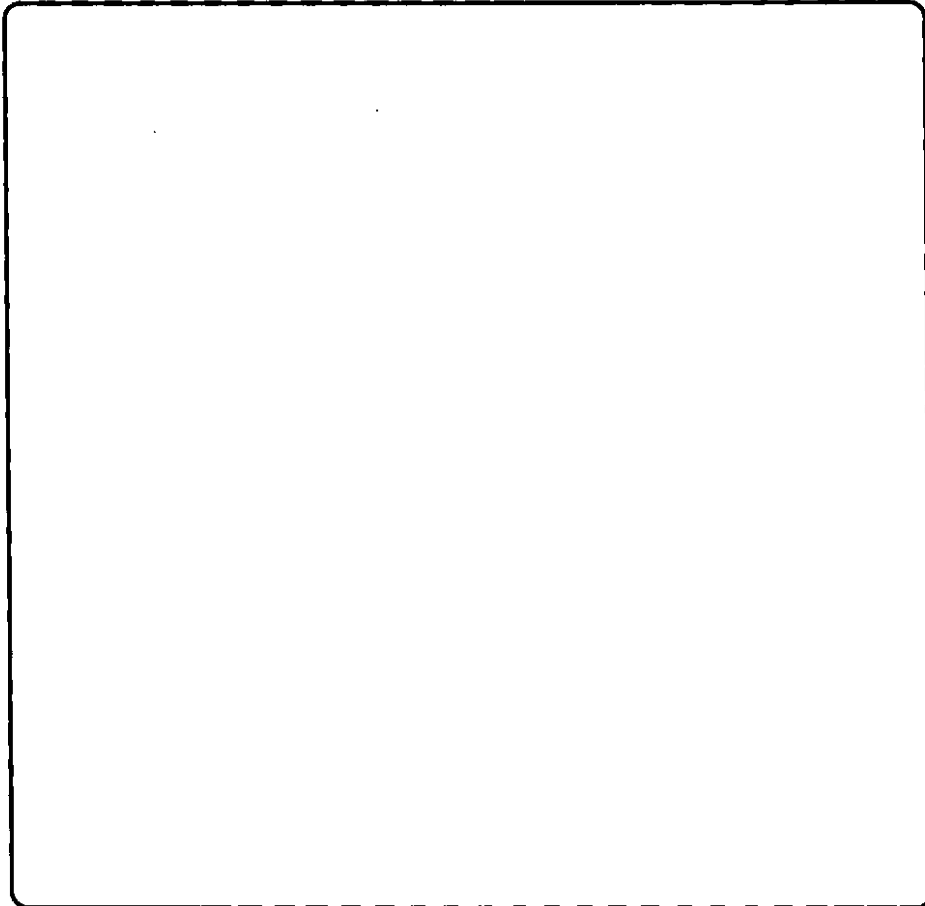
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

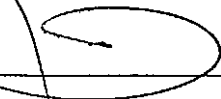
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0078804
		Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:12:02

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	414999616	16/08/2011	35.583.500.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

No. 11-114720- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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.

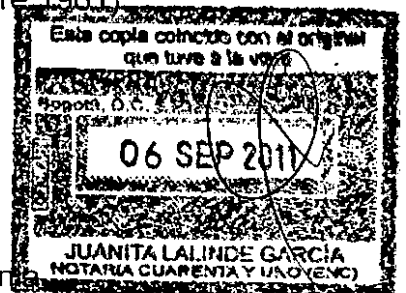
No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

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
SECRETARIO DE ESTADO
Cuya firma aparece en el
documento de respaldo

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma (ilegible)
010647

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52
BOGOTA D.C.
DEFE DE LEGALIZACIONES

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.

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

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 valioso 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



(JLLCCO: 216566 DOC v.1)4

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

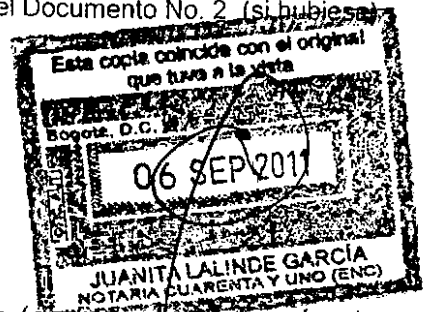


☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

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

A diagram illustrating a line with a negative slope intersecting a set of six horizontal parallel lines. The intersections are labeled 1 through 6 from top to bottom. The line starts at the top left, crosses the first horizontal line at point 1, the second at point 2, the third at point 3, the fourth at point 4, the fifth at point 5, and the sixth at point 6. The line continues downwards and to the right, crossing the sixth horizontal line at point 6.

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2 (si hubiese)

[illegible]

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mi este
día 26 de febrero de 2010, por

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
010649

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

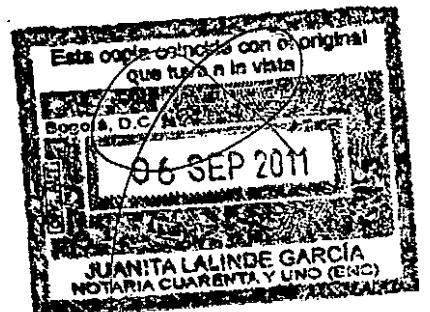
Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

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

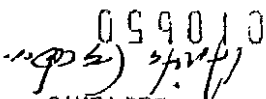
Certificado

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)

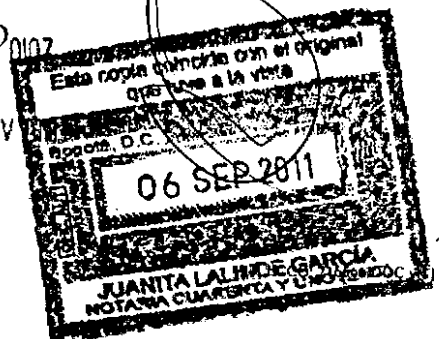
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650


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

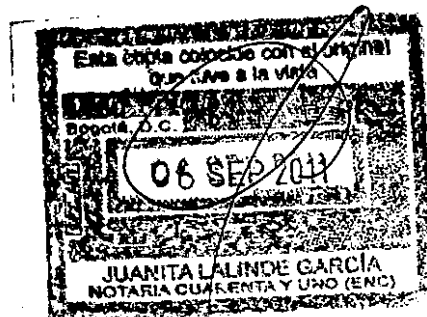
Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

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



(11)CCO: 216566.DOC v.1) 15

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.

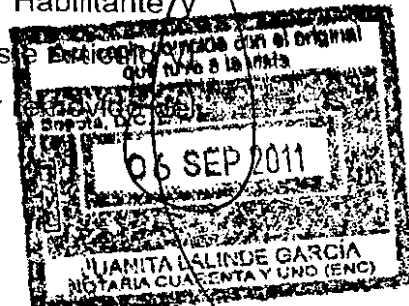
(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

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 Certificado ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser

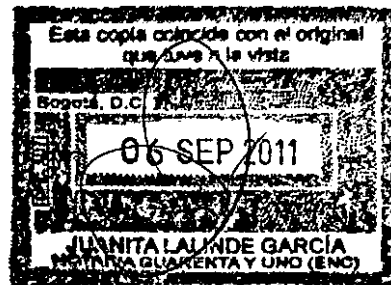


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(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



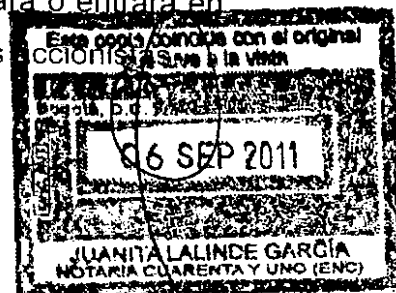
{JLLCCO: 216566.DOC v.1} 17

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.

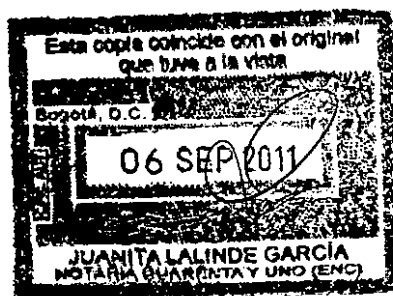
VII.

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.



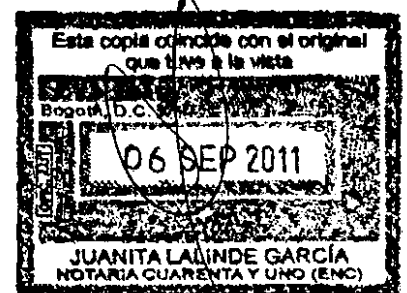
[JLLCCO: 216566.DOC v.1] 19

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.

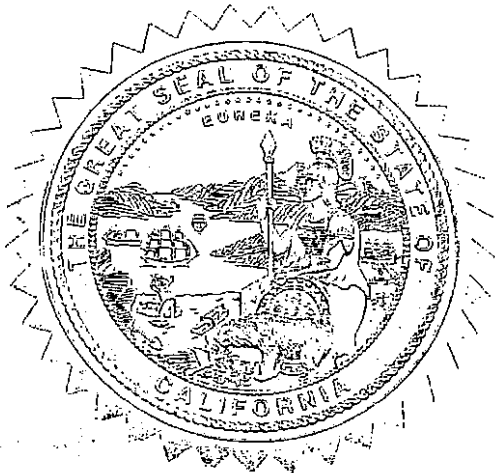
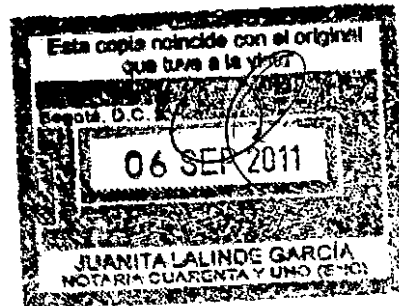
APOSTILLE

(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

CERTIFIED

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:



10. Signature

Jean Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

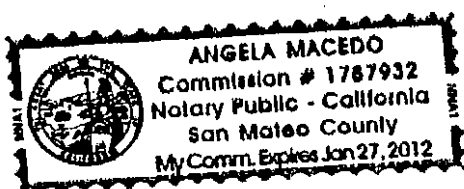
CALIFORNIA JURAT

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

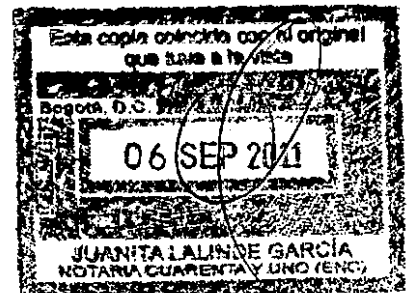
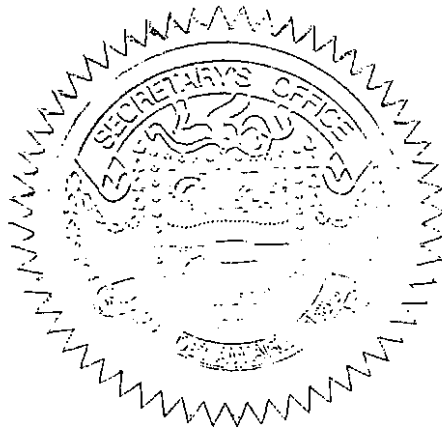
5. at Dover, Delaware

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

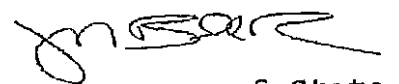
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

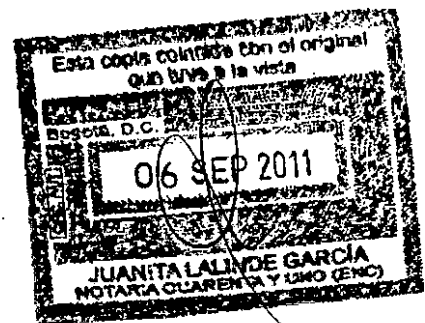

Secretary of State

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 81C

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.

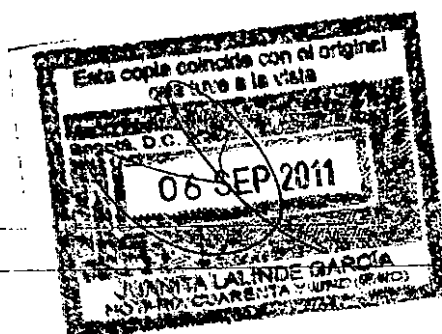
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

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.

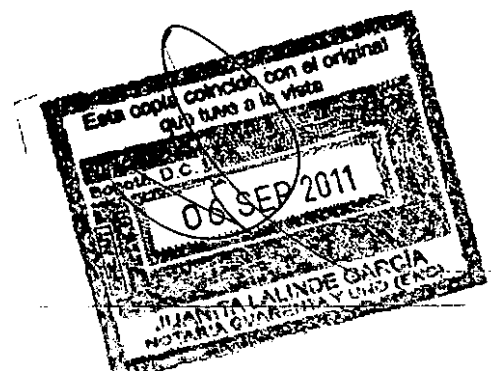
VIII.

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 them 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.

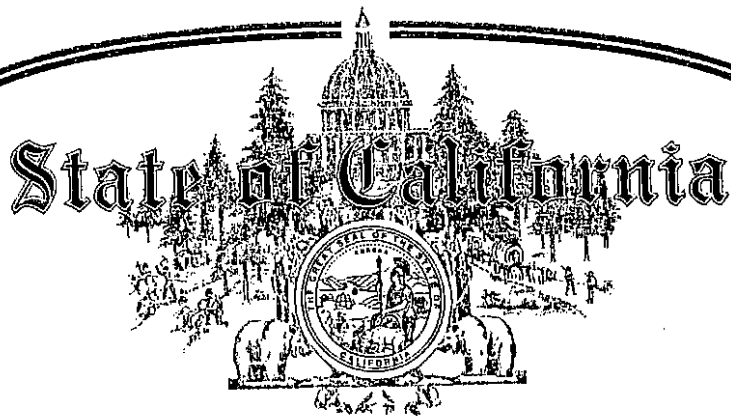
Given and signed this 26TH day of

February, 2010.

Frank P. Grassler
Frank P. Grassler

Vice President, Intellectual Property





SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

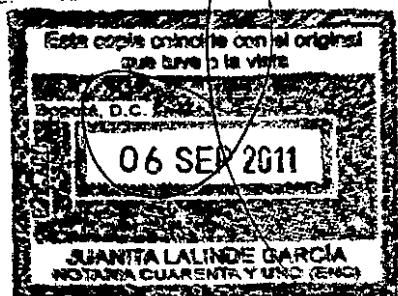
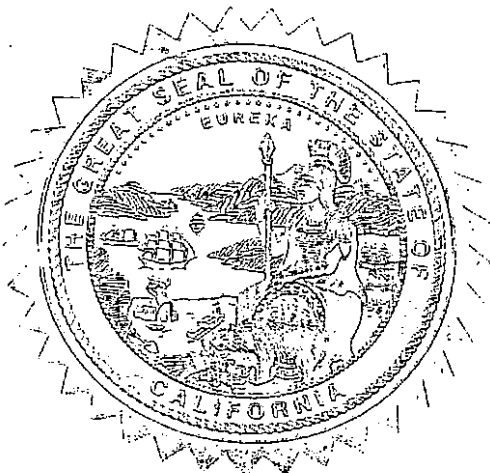
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

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

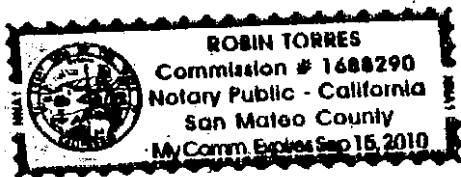
On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public

Date

Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared Frank P. Grassler

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

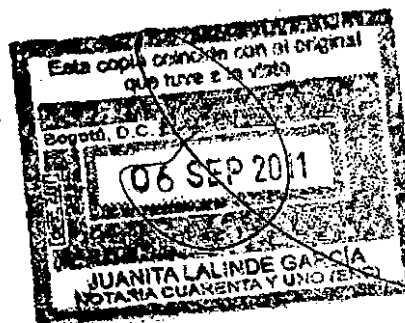
Signer's Name: _____

- ☐ 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: [Signature]

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.

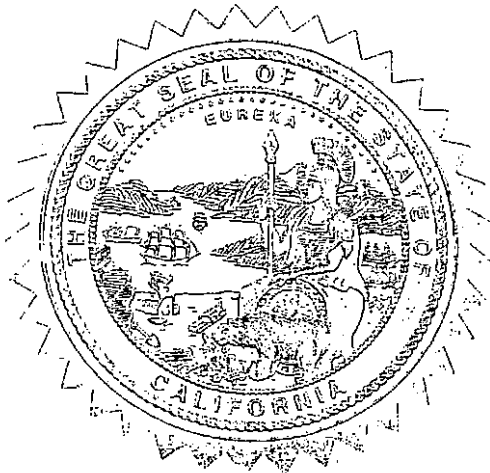
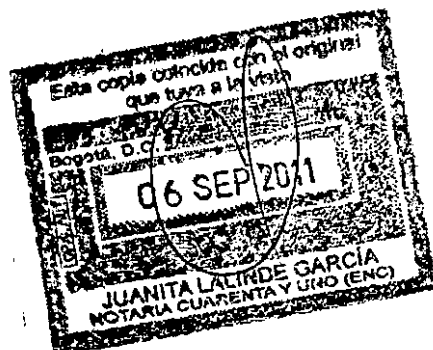
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

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

Jane 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)

1
2
3
4
5
6

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

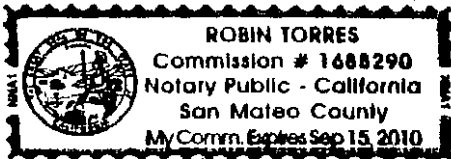
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(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

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here

© 2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5910 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

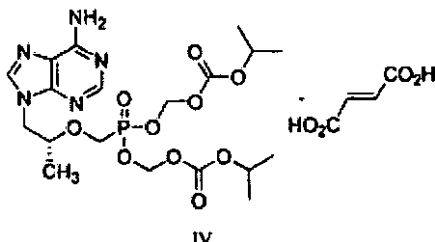
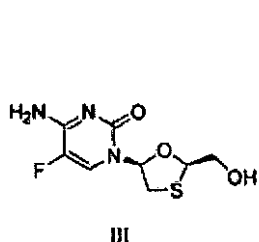
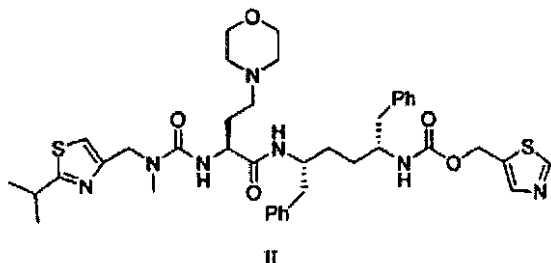
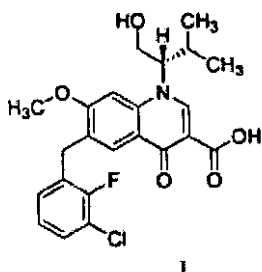


(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 9/20	
(22) Fecha de solicitud: 06-09-11				(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): OLIYAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M.	
	61/150,652	06-02-09	US		
	61/150,655	06-02-09	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):

Resumen.-

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.



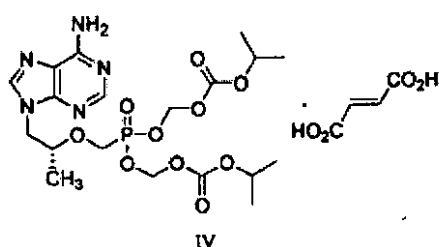
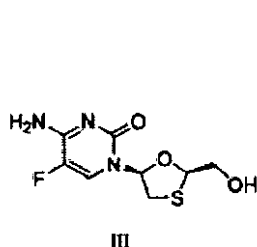
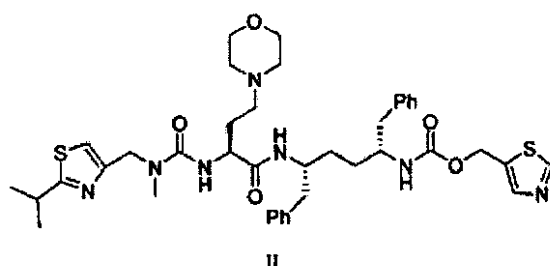
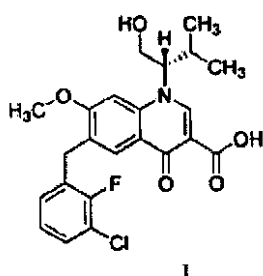
Sector: Formas de dosificación sólida que comprenden diferentes principios activos para su uso en terapia de combinación para el tratamiento de infecciones virales y Método de preparación de las formas de dosificación sólida.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION 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): OLIYAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
	61/150,652 06-02-09 US
	61/150,655 06-02-09 US
(85) Fecha limite 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	

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 06-09-11		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.			
(72) Inventor(es): OLIVAI, Reza; MENNING, Mark, M. y KOZIARA, Joanna, M.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/150,652 61/150,655	(32) Fecha 06-02-09 06-02-09	(33) País US US
(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	
(54) Título: TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN			
(57) Resumen:			

Resumen.-

La invención provee formas de dosificación sólidas (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.



Sector: Formas de dosificación sólida que comprenden diferentes principios activos para su uso en terapia de combinación para el tratamiento de infecciones virales y Método de preparación de las formas de dosificación sólida.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01692-372WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/023226	International filing date (day/month/year) 04/02/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/02/2009
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/023226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/50 A61P31/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/103949 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; DESAI MANOJ C [US]; HONG ALLEN Y [US]; HUI H) 28 August 2008 (2008-08-28) cited in the application page 199, line 27 - line 28 page 181 - page 190	1-20
A	----- US 7 176 220 B2 (SATO MOTOHIDE [JP] ET AL) 13 February 2007 (2007-02-13) cited in the application the whole document ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2011

Date of mailing of the international search report

08/04/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Glikman, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/023226

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	L. SZCZECZ: "Tenofovir nephrotoxicity: focusing research questions and putting them into clinical context", THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, vol. 197, no. 1, 2008, pages 7-9, XP002630507, the whole document	1-20
A	----- FOR THE UK COLLABORATIVE HIV COHORT (CHIC) STUDY PHILLIPS ET AL: "Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study", LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 370, no. 9603, 6 December 2007 (2007-12-06), pages 1923-1928, XP022379072, ISSN: 0140-6736 the whole document	1-20
A	----- V. VON WYL ET AL.: "Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment", ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, vol. 167, no. 16, 2007, pages 1782-1790, XP002630508, the whole document	1-20
A	----- S. HAMMER ET AL.: "Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2008 Recommendations of the International AIDS Society- USA panel.", JAMA, THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, vol. 300, no. 5, 2008, pages 555-570, XP8134902, the whole document	1-20
A	----- J. MARTINEZ-CAJAS ET AL.: "Antiretroviral therapy- Optimal sequencing of therapy to avoid resistance", DRUGS, vol. 68, no. 1, 2008, pages 43-72, XP8134919, the whole document	1-20
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2009)

page 2 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/023226

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	GERMAN P ET AL: "pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single tablet fixed dose combination", JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 55, no. 3, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 323-329, XP008134624, ISSN: 1525-4135 the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/023226

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008103949	A1	28-08-2008	AR 065439 A1	10-06-2009
			AU 2008218186 A1	28-08-2008
			CA 2678907 A1	28-08-2008
			CN 101679325 A	24-03-2010
			EA 200901155 A1	26-02-2010
			EP 2118082 A1	18-11-2009
			JP 2010519314 T	03-06-2010
			KR 20090122261 A	26-11-2009
			US 2008207620 A1	28-08-2008
			US 2010189687 A1	29-07-2010

US 7176220	B2	13-02-2007	AR 042095 A1	08-06-2005
			AT 443048 T	15-10-2009
			AU 2003302029 A1	15-06-2004
			BR 0306214 A	24-08-2004
			CA 2470365 A1	03-06-2004
			CZ 20040764 A3	16-02-2005
			DK 1564210 T3	16-11-2009
			EP 1564210 A1	17-08-2005
			EP 2161258 A2	10-03-2010
			EP 2272516 A2	12-01-2011
			ES 2329240 T3	24-11-2009
			HK 1080852 A1	30-04-2010
			IL 162548 A	29-12-2008
			WO 2004046115 A1	03-06-2004
			MX PA04006553 A	04-10-2004
			NZ 533641 A	28-07-2006
			PE 08402004 A1	30-12-2004
			PT 1564210 E	26-10-2009
			SI 1564210 T1	29-01-2010
			SK 2662004 A3	02-06-2005
			TR 200401663 T1	21-04-2005
			TW 1248928 B	11-02-2006
			US 2006217413 A1	28-09-2006
			US 2005239819 A1	27-10-2005

(43) International Publication Date
12 August 2010 (12.08.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/091197 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/023226
- (22) International Filing Date:
4 February 2010 (04.02.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/150,652 6 February 2009 (06.02.2009) US
61/150,655 6 February 2009 (06.02.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside
Drive, Foster City, California 94404 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **OLIYAL, Reza** [US/
US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404
(US). **MENNING, Mark, M.** [US/US]; 333 Lakeside
Drive, Foster City, California 94404 (US). **KOZIARA,
Joanna, M.** [PL/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404 (US).
- (74) Agents: **HARRIS, Robert, J.** et al.; **VIKSNINS HARRIS
& PADYS PLLP**, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota
55111-1098 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

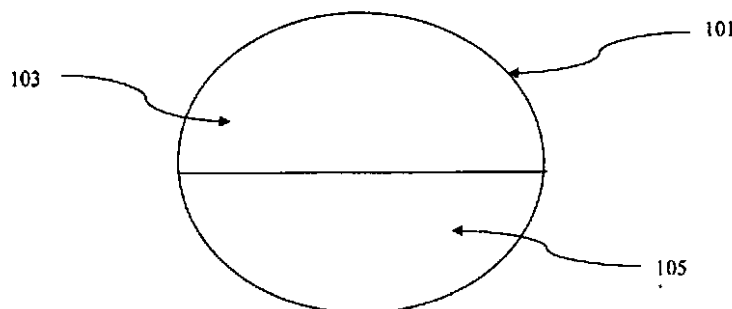
Published:

- with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
3 June 2011

(54) Title: TABLETS FOR COMBINATION THERAPY

Figure 1



(57) Abstract: The invention provides solid dose forms (e.g. tablets) comprising a compound of Formula I, a compound of Formula II, a compound of Formula III and a salt of Formula IV. [insert Formula I, II, III, IV]

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2010/023226	International filing date (day/month/year) 04.02.2010	Priority date (day/month/year) 06.02.2009
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K9/20 A61K9/50 A61P31/18		
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

1. This opinion contains indications relating to the following items:
- ☒ Box No. I Basis of the opinion
 - ☐ Box No. II Priority
 - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No. VI Certain documents cited
 - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
 - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Glikman, J Telephone No. +31 70 340-3055	
---	--	---	---

Box No. I

Basis of the opinion

1.

With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2.

☐

This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3.

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

☐

on paper

☐

in electronic form

b. (time)

☐

in the international application as filed

☐

together with the international application in electronic form

☐

subsequently to this Authority for the purposes of search

4.

☐

In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5.

Additional comments:

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.

Statement

Novelty (N)

Yes: Claims

1-20

No: Claims

Inventive step (IS)

Yes: Claims

No: Claims

1-20

Industrial applicability (IA)

Yes: Claims

1-20

No: Claims

2.

Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2008/103949 A1 (GILEAD SCIENCES) 28 August 2008 cited in the application
- D2 US 7 176 220 B2 (M. SATOH et al.) 13 February 2007 cited in the application
- D3 L. SZCZECZ: "Tenofovir nephrotoxicity: focusing research questions and putting them into clinical context", THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, vol. 197, no. 1, 2008, pages 7-9
- D4 A. PHILLIPS et al.: "Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study", THE LANCET, vol. 370, no. 9603, 6 December 2007 pages 1923-1928
- D5 V. VON WYL et al.: "Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment", ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, vol. 167, no. 16, 2007, pages 1782-1790
- D6 S. HAMMER et al.: "Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2008 Recommendations of the International AIDS Society- USA panel.", JAMA, THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, vol. 300, no. 5, 2008, pages 555-570
- D7 J. MARTINEZ-CAJAS et al.: "Antiretroviral therapy- Optimal sequencing of therapy to avoid resistance", DRUGS, vol. 68, no. 1, 2008, pages 43-72,
- D8 P. GERMAN et al.: "Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single tablet fixed dose combination", JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, vol. 55, no. 3, 1 November 2010, pages 323-329.

Document D8 has been published after the priority date of present application. From the same author as the present application, it is cited for clarity reasons in order to assess the technical effect provided by the present subject-matter.

1. The present subject-matter is new in view of the prior art represented by D1-D8 (Art.33(2) PCT).

2. The present application does not meet the criteria of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-20 does not involve an inventive step:

2.1 Present claim 1 relates to a tablet comprising an integrase inhibitor of formula I, an enhancer or "booster" of said integrase inhibitor of formula II, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) of formula III and a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) of formula IV.

2.2 Document D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, and discloses a tablet comprising elvitegravir which is a compound according to present formula I, a compound S which is a compound according to present formula II, emtricitabine which is a compound according to present formula III and tenofovir which is a compound according to present formula IV (see D1, page 199, two last lines, see the description, p.2, paragraph 2)

The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known D1 in that in D1 the first two compounds are not specified to be in a first layer and the second two compounds are not specified to be in a second layer; present subject-matter is therefore new.

2.3 Said distinguishing features between the present subject-matter and D1 does not provide any unexpected technical effect:

- the present repartition of the four compounds according to present claim 1 is a matter of design and know-how; interactions between the compounds and processability features are known in the art: see the discussion in the description from page 18, paragraph 1 to page 19, paragraph 3.

- Present dosage form relates to a standardised approach while patients need an individualised, modulated, tunable treatment (see the recommendations in D6) in view of the toxicity of certain compounds such as those of formula IV (see D3, the whole document), in view of initial drug resistance (see D7, point 2), in view of acquired drug resistance (see D4 and D5, the whole documents), and in view of possible co-morbidity.

- in view of the sensitivity of certain subjects to a particular kind of drug, a follow up of the therapy is needed: doses may be reduced or fractionated, replacement drugs may be needed, excipients may be changed, making the fixed present combination dose of little use.

- Sequencing of therapy has also to be considered (see D7, the whole document).

- Progress is needed in order to reduce toxicity and adverse side effects (see D6, the last paragraph). Fixed dose combination cannot help in easy and quick incorporation of said progress in therapies. In particular, compounds of formula II (see document D2) may be challenged by other compounds with improved biocompatibility and of more natural origin: Cytochrome P450 inhibitors may also be taken from plants.

- The present clinical study of example 5 in the description, possibly completed by D8, page 324, is insufficient for assessing any therapeutical effect originating from the present tablets: a study on healthy volunteers provides little hint on the potential benefits of a given cure for patients with HIV infection and is only a step in a research program.

2.4 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative dosage forms in view of D1.

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reason:

- since present tablet does not provide any unexpected technical effect (see point 2.3) and may even be deleterious for certain patients, the present subject-matter is an obvious analogue of the subject-matter disclosed in D1.

As a consequence, the subject-matter of claim 1 does not involve an inventive step in view of the prior art represented by D1-D7.

2.2 The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 18-20, which therefore are also considered not inventive.

Dependent claims 2-17 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see D1-D7, the relevant passages cited in the International Search Report and above.

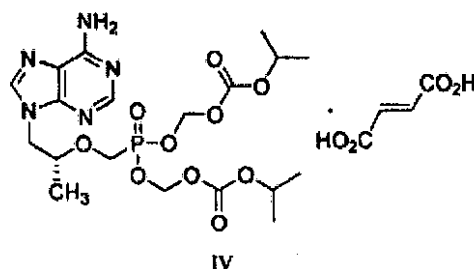
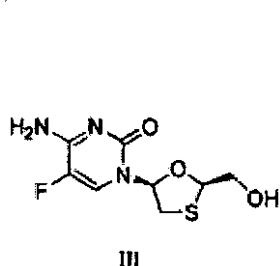
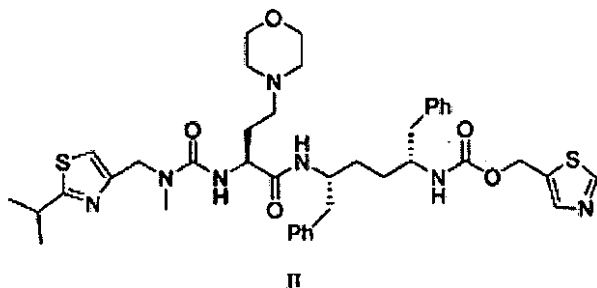
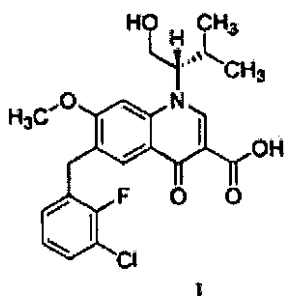
Re Item VIII

1. The term "optionally" used twice in claim 1 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT: it seems that present compounds can only be compressed to form a tablet in the presence of a processing aid to be considered as a carrier.

TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee formas de dosificación sólidas (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.



SECTOR: Formas de dosificación sólida que comprenden diferentes principios activos para su uso en terapia de combinación para el tratamiento de infecciones virales y Método de preparación de las formas de dosificación sólida.

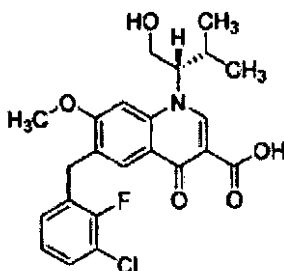
TABLETAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN

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

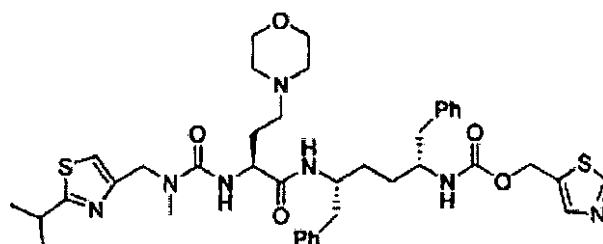
La Patente US 7,176,220 revela compuestos que se reporta que son útiles como inhibidores de integrasa. Un compuesto particular es el compuesto de Formula I (p.e. elvitegravir).



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.

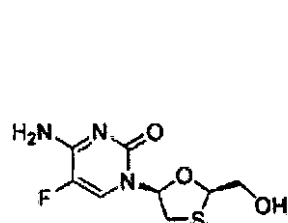
La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/010921 describe compuestos que mejoran la farmacocinética de un fármaco co-

administrado inhibiendo la monooxigenasa del citocromo P450. Tal inhibidor es el compuesto de Formula II.

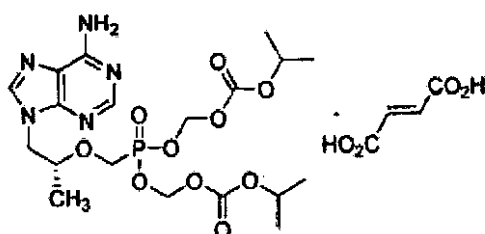


II

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.

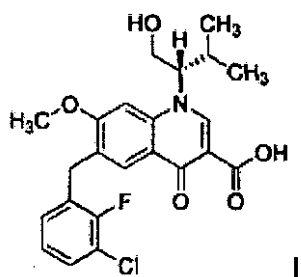
Resumen de la Invención

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.

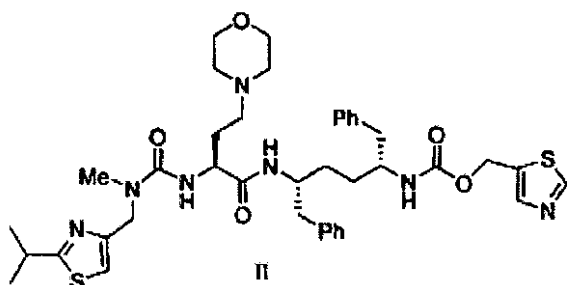
En consecuencia, en una realización, la invención provee una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa, en donde;

a) la primera capa comprende:

un compuesto de Formula I:



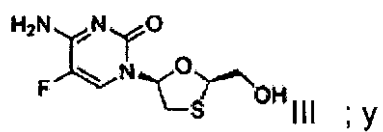
y un compuesto de Formula II:



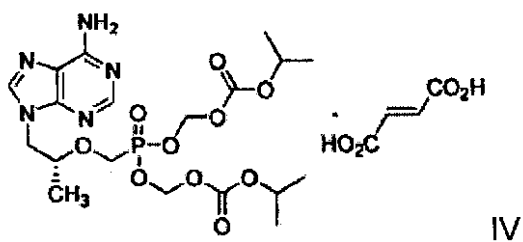
y opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

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 mg $\pm$ 10% del compuesto de Formula I; 150 mg $\pm$ 10% del compuesto de Formula II; 200 mg $\pm$ 10% del compuesto de Formula III; y 300 mg $\pm$ 10% del compuesto de Formula IV.

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

En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende 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.

En una realización la invención provee una composición farmacéutica que consiste de 150 mg $\pm$ 5% del compuesto de Formula I; 150 mg $\pm$ 5% del compuesto de Formula II; 200 mg $\pm$ 5% del compuesto de Formula III; y 300 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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, hidroxialquilmetilcelulosa, 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% ± 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 hidroxipropil 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 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.

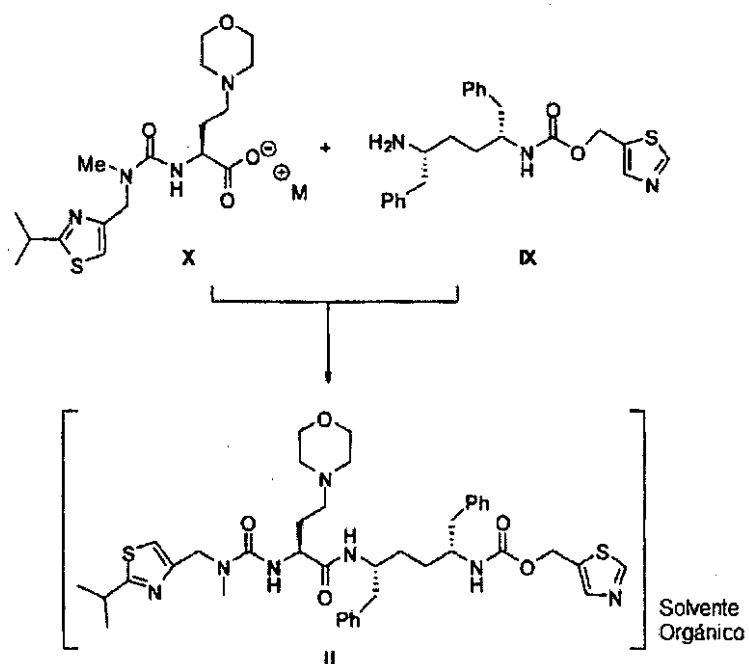
Las tabletas de la invención pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes preservantes, con el fin de proveer una preparación agradable. Son aceptables las tabletas que contienen los ingredientes activos en mezcla con excipientes 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 intermedia 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 intermedias 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

Componentes	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

Componentes	Compuesto de Fórmula II	
	Formulación de 150mg	
	%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.

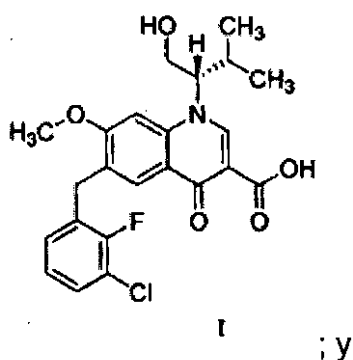
REIVINDICACIONES

Se reivindica:

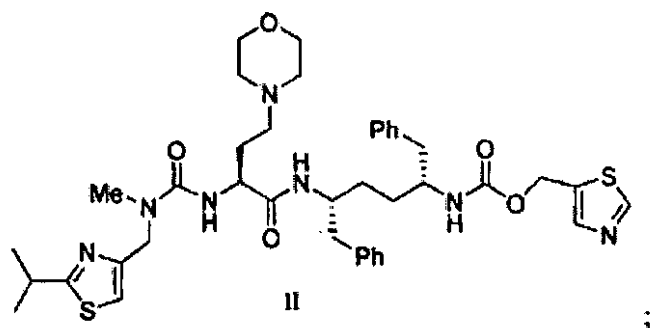
1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;

a) la primera capa comprende:

un compuesto de Formula I:



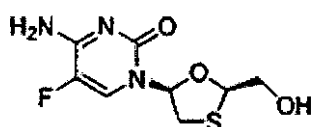
un compuesto de Formula II:



Y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y

b) la segunda capa comprende:

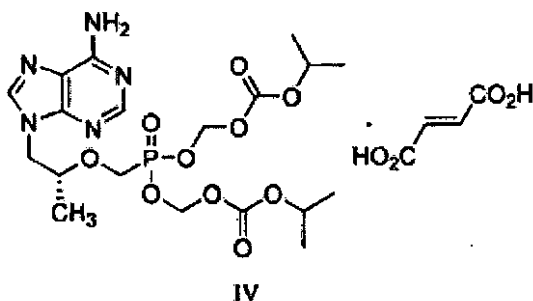
un compuesto de Formula III:



III

; y

Una sal de Formula IV:



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.

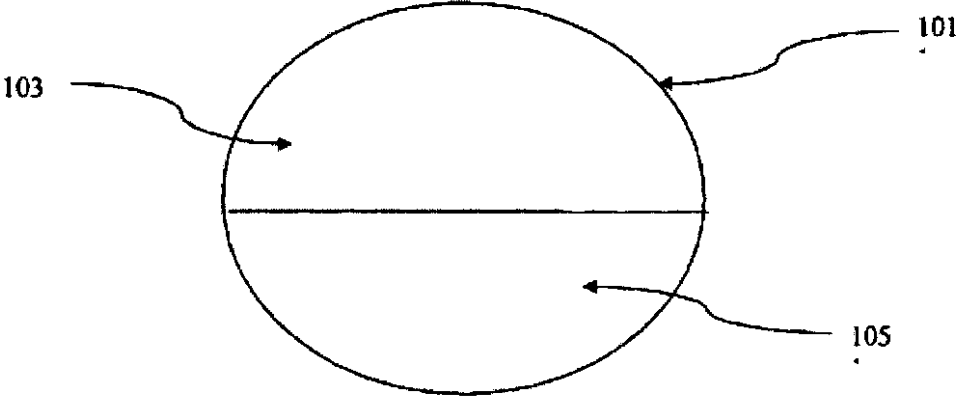
14. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-12 que comprende 300mg $\pm$ 2% del compuesto de Formula IV.
15. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 14 que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.
16. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 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:

Componentes	Compuesto de Fórmula II	
	Formulación de 150mg	
	%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

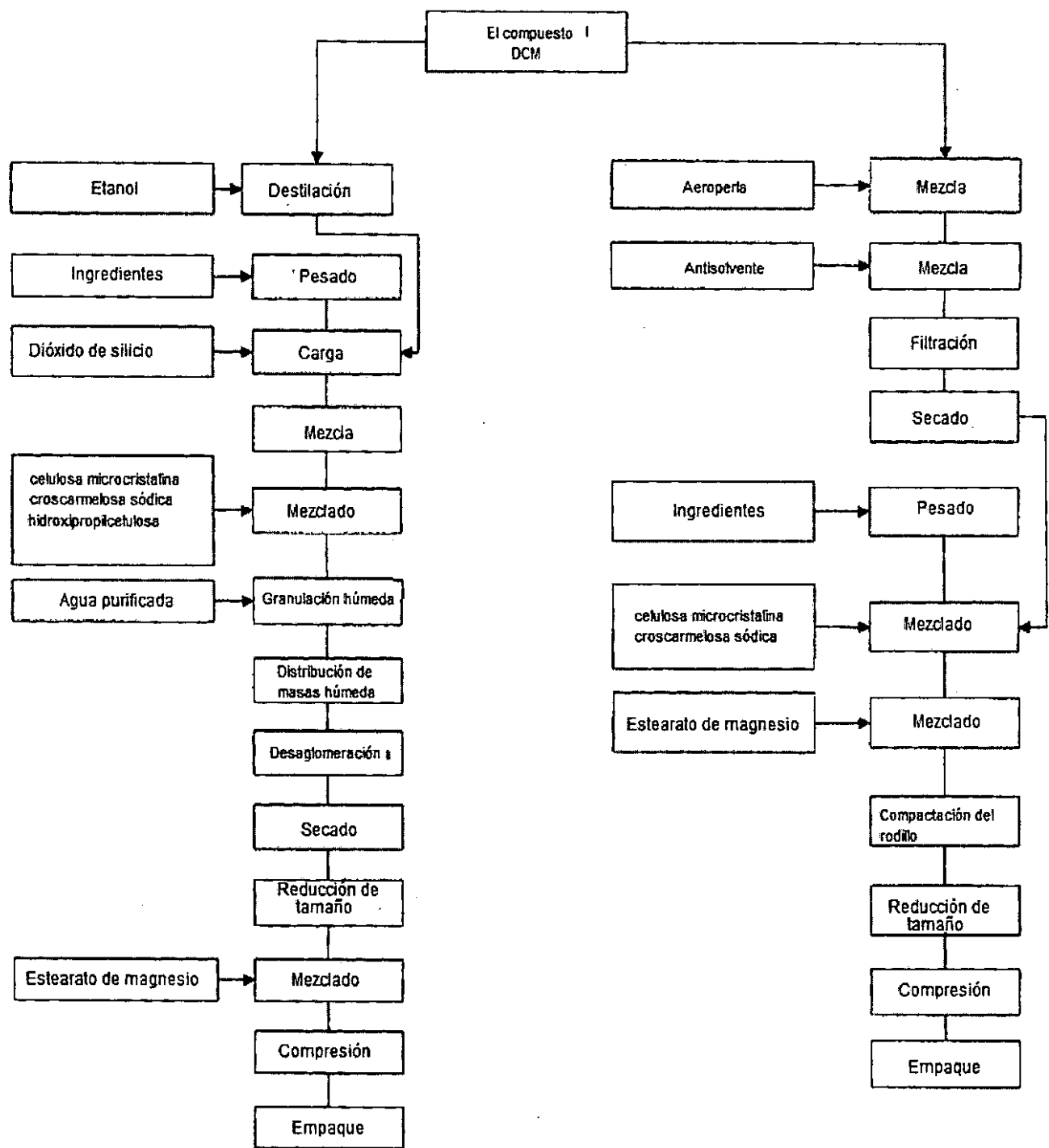
Compuesto de Formula II	10.4	150.0
Dióxido de silicio coloidal	12.0	172.5
Lactosa monohidrato	0.8	10.9
Celulosa microcristalina	20.8	299.5
Hidroxipropilcelulosa	0.5	7.5
Hidroxipropilcelulosa	0.6	9.0
Laurilsulfato de sodio	0.8	11.3
Croscarmelosa sódica	7.3	104.3
Estearato de Magnesio	1.6	22.4
Total	100	1437

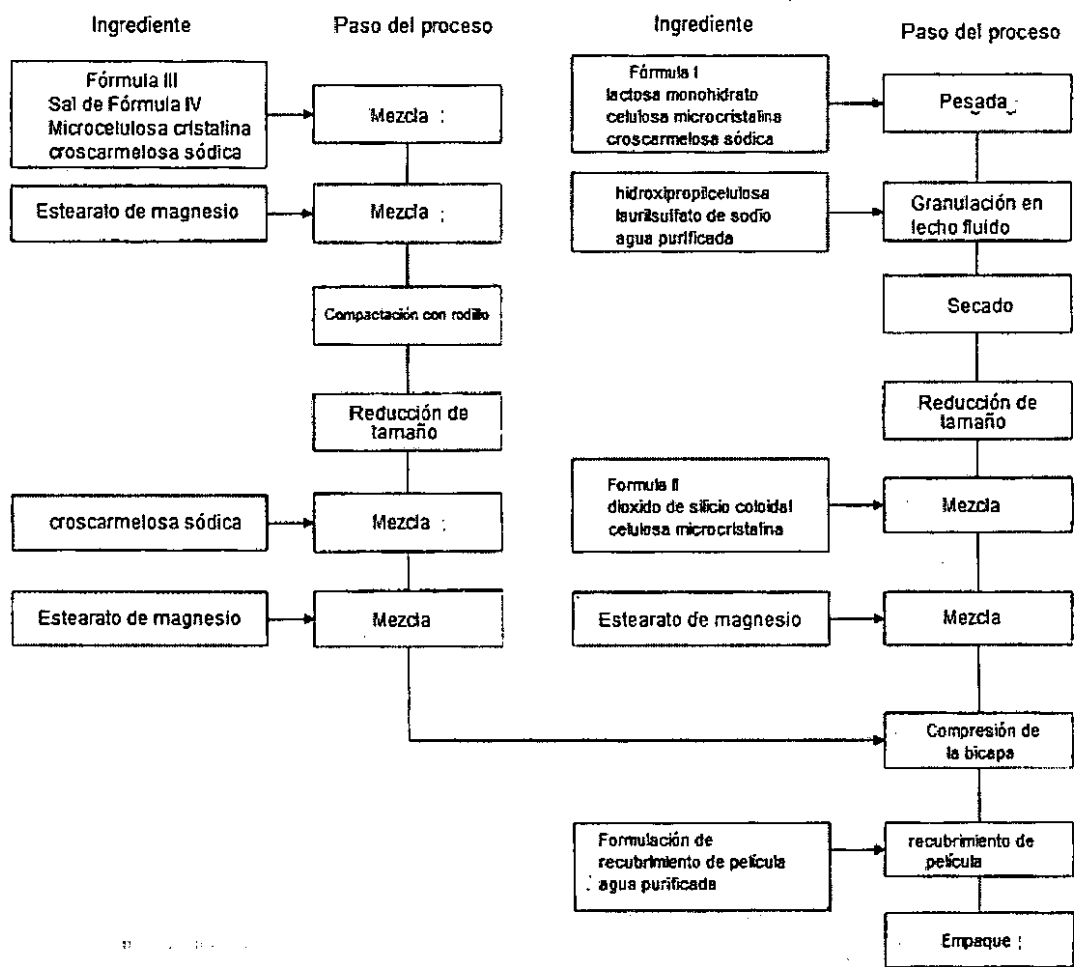
20. Una tableta preparada como se describe en la reivindicación 18.

Figura 1



2/3







SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

Fecha: 2011-09-06 15:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 47 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- 82 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes.
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐