Industria y Com

SUPERINTENDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134187-A-00006-0000

Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SOLICITUI

No. 10-134187- -00014-0000

Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

PATENTE DE INV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-215145- -00000-0000

Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

21. EXPEDIENTE No. _____

T= F= 2

54. TÍTULO "**COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS PORTADORAS DE DIÓXIDO DE SILICIO SÓLIDAS Y UN COMPUESTO TIAZOL UREÍDO**"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07K 14/00**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
INVENTARI

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC.**

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. 29 SEP 2014

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134187-A-00006-0000

Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134187- -00014-0000

Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-215145- -00000-0000

Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

***Trámite:* 11**
***Evento:* 378**
***Actuación:* 851**

DIREC

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

GILEAD SCIENCES, INC.
Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estados Unidos de América	333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América	Foster City

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

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

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA — **Apellidos y Nombre**

C.C. 39.690.713 — **Documento de Identificación**

53.215 — **Tarjeta Profesional**

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

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

smr

4. Datos del Trámite		
CONVERSIÓN	**DIVISIÓN**	**FUSIÓN**
Expediente No.	**Expediente No.**	**Expediente No.**
De:	**10-134.187A**	
A:	**No. Divisionales**	**Expediente No.**
	1	

5. Comprobante de Pago No. 14-0079622 **Fecha:** Julio 28, 2014

6. Anexos

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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 9 / 29 (AAAA MM DD)	Recorrido: 4

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

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	10-134187-A-6		
2	14-215145-	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:
El cd anexo contiene:
8 archivos en formato PDF, los cuales son procesados y subidos al sistema

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0079622

Bogotá D.C., Julio 28 de 2014 - 14:34:36

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	636817845	28/07/2011	7.710.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE

Responsable: _____
-******-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-134187-A-00006-0000
Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

No. 10-134187- -00014-0000
Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-215145- -00000-0000
Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

4

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 101851

Bogotá D.C., Septiembre 24 de 2014 - 09:07:39

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12156	03/02/2014		350.000.00
RECIBO DE CA	999999999	70309	03/07/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	72054	09/07/2014		891.000.00
RECIBO DE CA	999999999	73517	14/07/2014		3.000.00
RECIBO DE CA	999999999	76218	21/07/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	76224	21/07/2014		3.000.00
RECIBO DE CA	999999999	95201	05/09/2014		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	98505	16/09/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	98507	16/09/2014		106.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
32	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	992.000.00
				$992.000.00

SON: **NOVECIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-******-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-134187- -00014-0000
Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-134187-A-00006-0000
Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-215145- -00000-0000
Fecha: 2014-09-29 16:41:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-10-10
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): KOZIARA, Joanna, M.; MENNING, Mark, M.; OLIYAI, Reza; STRICKLEY, Robert, G.; YU, Richard; KEARNEY, Brian, P. y MATHIAS, Anita, A.

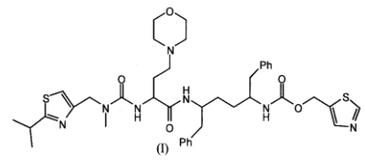
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/049,935	02-05-08	US
61/150,655	06-02-09	US
61/150,652	06-02-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-12-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/042607***

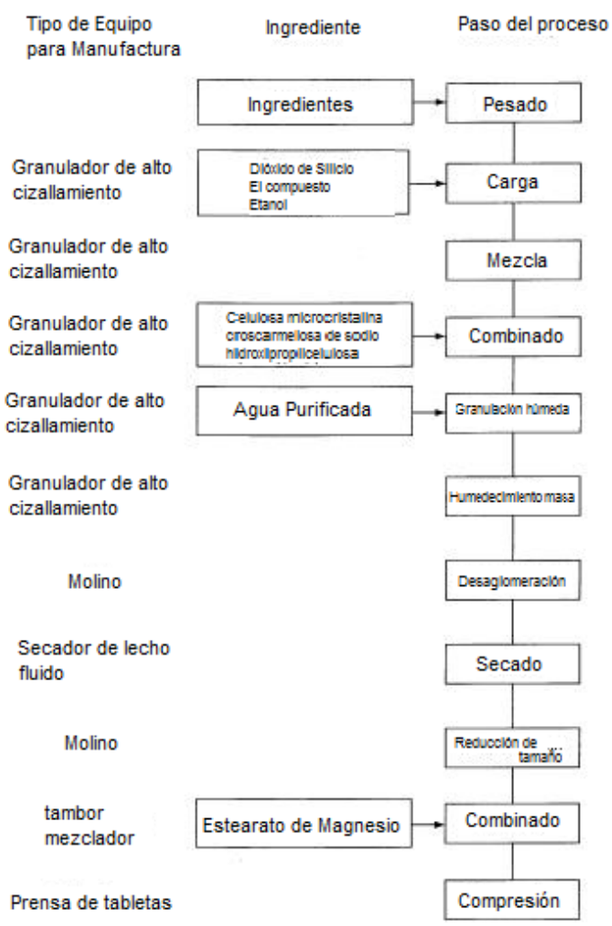
(87) Publicación internacional:
Fecha: ***05-11-09***
No. Publicación: ***WO 2009/135179 A2***



(54) Titulo: **COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS PORTADORAS DE DIÓXIDO DE SILICIO SÓLIDAS Y UN COMPUESTO TIAZOL UREÍDO**

(57) Resumen:

Fig. 1



La invención provee una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, así como métodos para utilizar la composición para inhibir la actividad del citocromo P-450.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-10-10
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): KOZIARA, Joanna, M.; MENNING, Mark, M.; OLIYAI, Reza; STRICKLEY, Robert, G.; YU, Richard; KEARNEY, Brian, P. y MATHIAS, Anita, A.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/049,935	02-05-08	US
	61/150,655	06-02-09	US
	61/150,652	06-02-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-12-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/042607***

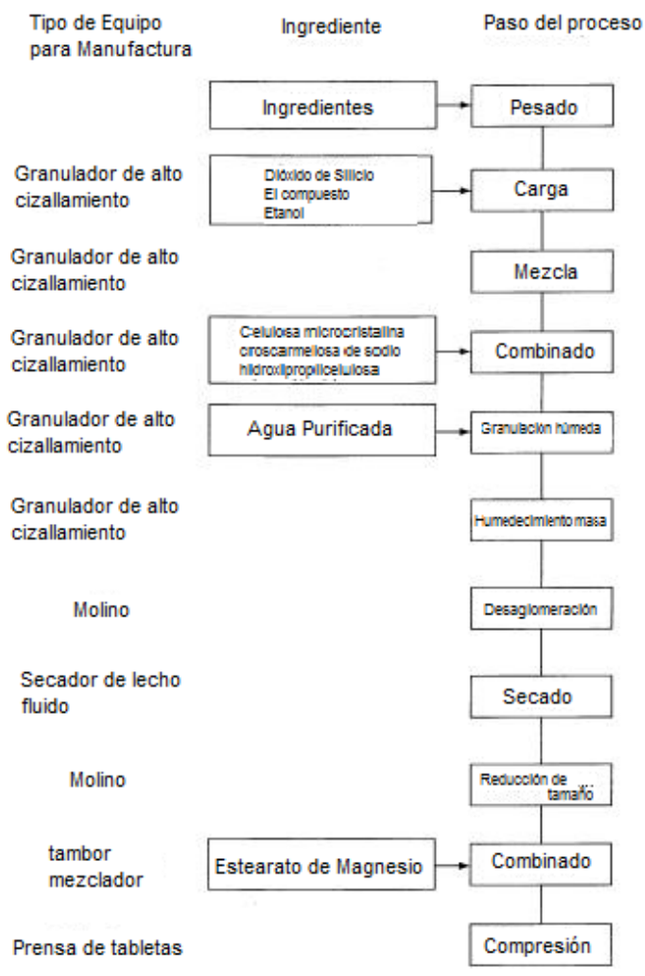
(87) Publicación internacional
Fecha: ***05-11-09***
No. publicación: ***WO 2009/135179 A2***

(54) Titulo: **COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS PORTADORAS DE DIÓXIDO DE SILICIO SÓLIDAS Y UN COMPUESTO TIAZOL UREÍDO**

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS PORTADORAS DE DIÓXIDO DE SILICIO SÓLIDAS Y UN COMPUESTO TIAZOL UREÍDO

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Fig. 1



La invención provee una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, así como métodos para utilizar la composición para inhibir la actividad del citocromo P-450.

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS PORTADORAS DE DIÓXIDO DE SILICIO SÓLIDAS Y UN COMPUESTO TIAZOL UREÍDO

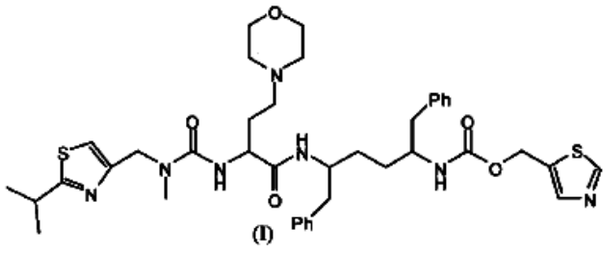
Prioridad de la Invención

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Número 61/049,935 presentada en Mayo 02 de 2008; Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Número 61/150,655 presentada en Febrero 06 de 2009; y para Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Número 61/150,652 presentada en Febrero 06 de 2009. El contenido completo de estas solicitudes se incorpora por lo tanto aquí en referencia.

Antecedentes de la invención

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 03/037379 discute el uso de materiales granulares basados en dióxido de silicona producido pirogénicamente en ciertas composiciones farmacéuticas específicas. Los adsorbatos que consisten en materiales granulares y una sustancia adicional (e.g. un constituyente activo farmacéuticamente) también se discuten.

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2008/010921 describe compuestos y composiciones farmacéuticas que mejoran la farmacocinética de un fármaco co-administrado inhibiendo la monooxigenasa del citocromo P450. Uno de tales inhibidores es el compuesto de Fórmula (I).



(I)

Desafortunadamente, las propiedades en estado sólido del compuesto de Fórmula (I) dificultan su manipulación y procesamiento a gran escala. Por

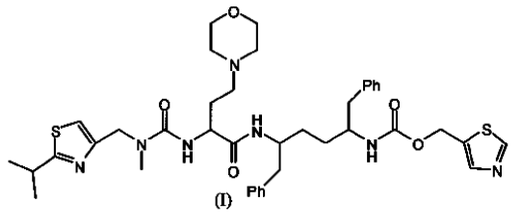
ejemplo, su baja temperatura de transición vítrea, higroscopicidad, y falta de cristalinidad, así como su naturaleza de no fluir fácilmente lo hacen particularmente difícil de procesar y para formular (e.g. como una tableta).

Actualmente hay necesidad de Formulaciones mejoradas del compuesto de Fórmula (I), y una necesidad de metodos mejorados para procesar y Fórmular el compuesto de Fórmula (I) a escala comercial. Dichos procesos y métodos mejorados eliminarán una o más de las dificultades asociadas con procesar y Fórmular el compuesto.

Resumen de la invención

Cuando el compuesto de Fórmula (I) o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con ciertas partículas portadoras sólidas específicas (e.g. derivados del sílice), la combinación resultante posee propiedades físicas mejoradas inesperadas. Por ejemplo, a pesar del hecho de que tanto el compuesto de Fórmula (I) como el dióxido de silicio coloidal de partida en el Ejemplo 2 son de naturaleza higroscópica, la combinación resultante tiene comparativamente baja higroscopicidad. Adicionalmente, la combinación resultante es un polvo que fluye libremente, con valores de carga altos para el compuesto de Fórmula (I), estabilidad física y química aceptable, propiedades de liberación rápida del fármaco, y excelente compresibilidad. Por consiguiente, la combinación resultante puede procesarse rápidamente en formas sólidas de dosis (e.g. tabletas), que posee buenas propiedades de liberación del fármaco, baja friabilidad de tableta, buena estabilidad química y física y una baja cantidad de solventees residuales. Las composiciones de la invención representan un avance significativo que facilita el desarrollo comercial del compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de infecciones virales tales como VIH.

En concordancia, en una realización, la invención provee una composición que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas que tienen cada una superficie y/o poros; y un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o sobre la superficie de las partículas solidas de portador.

En otra realización la invención también provee un método que comprende combinar un compuesto de Fórmula (I), un solvente apropiado, y una pluralidad de partículas portadoras sólidas para proveer una mezcla. Dicha mezcla es útil para preparar Formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I).

En otra realización la invención provee una tableta que comprende: 1) un compuesto de Fórmula (I) y 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas. En otra realización la invención provee una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas; un compuesto de Fórmula (Ia); tenofovir disoproxil fumarato; emtricitabina; y elvitegravir.

En otra realización, la invención provee métodos y mezclas intermedias que son útiles para preparar las composiciones de la invención. La invención también provee un método para inhibir citocromo P-450 que comprende administrar una composición farmacéuticamente aceptable de la invención a un mamífero (e.g. un humano) que necesite dicho tratamiento.

La invención provee una composición de la invención para uso en terapia médica (e.g. para uso en inhibición de p-450 en un mamífero), así como el uso de una composición de la invención para la manufactura de medicamentos útiles para inhibir citocromo P-450 en un mamífero, tal como un humano.

En otra realización la invención también provee composiciones preparadas mediante los métodos descritos aquí.

Breve Descripción de las Figuras

La FIG. 1 ilustra la preparación de una Formulación farmacéutica de la invención así como procesar los métodos de la invención.

La FIG.2 muestra datos de la ingesta de agua del Ejemplo 2 para una composición representativa de la invención.

La FIG. 3 muestra datos de compresibilidad del Ejemplo 3 para una composición representativa de la invención.

La FIG. 4 ilustra la preparación de una Formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

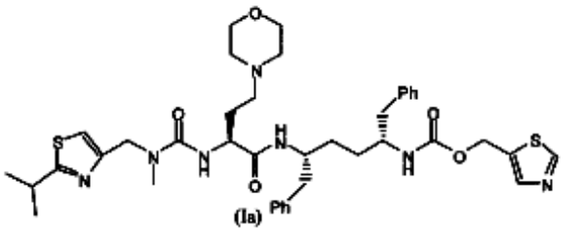
La FIG. 5 ilustra la preparación de una Formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

La FIG. 6 ilustra la preparación de Formulaciones farmamacéuticas adicionales de la invención así como métodos de procesamiento adicionales de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

Aquellas personas versadas en la materia apreciarán que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en y ser aisladas en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Se entenderá que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente active, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de los mismos, de un compuesto de Fórmula (I), que posee las propiedades útiles descritas aquí, siendo bien conocido en el arte cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral.

En una realización de la invención, el compuesto de Fórmula (I) que se incorpora en las composiciones de la invención se enriquece con un estereoisómero de Fórmula (Ia):



(Ia)

Que es tiazol-5-ilmetilo (2R,5R)-5-((S)-2-(3-((2-isopropiltiazol-5-ilo)metilo)-3-metilureido)- 4-morfolinobutanamido)-1,6-difenilohexan-2-ilcarbamato. En una realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 85 ± 5% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 90 ± 5% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 95 ± 2% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 99 ± 1% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) es el estereoisómero puro de Fórmula (Ia).

Portadores Sólidos

El compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con cualquier portador sólido, dado que la combinación resultante tiene propiedades físicas que permiten que sea formulado más fácilmente que el compuesto padre. Por ejemplo, portadores sólidos apropiados incluyen caolin, bentonita, hectorita, silicato coloidal magnesio- aluminio, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y talco. En una realización de la invención, el portador sólido puede comprender silicato de calcio (tal como Zeopharm), o aluminometasilicato de magnesio (tal como Neusilin). Como se usa aquí, "cargado" sobre un portador sólido incluye, pero no está limitado a un compuesto de Fórmula (I) que está recubierto en los poros y sobre la superficie del portador sólido.

Derivados del sílice apropiados para uso en las composiciones de la invención y métodos para preparar dichos derivados de sílice incluyen aquellos descritos en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 03/037379 y las referencias citadas aquí. Típicamente, estos derivados de sílice comprenden un sílice ahumado hidrofílico granular que tiene un diámetro

promedio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g (determinado de acuerdo con DIN 66 131 con nitrógeno). Los derivados de sílice también tienen típicamente un volumen de poro de aproximadamente 0.5 a 2.5 mL/g, en donde menos de aproximadamente 5% del volumen de poro total de menos de aproximadamente 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Adicionalmente, los derivados de la sílice típicamente tienen un pH en el rango de aproximadamente 3.6 a aproximadamente 8.5 y una densidad real de aproximadamente 220 a aproximadamente 700 g/L.

Un material de sílice especifico que es particularmente útil en las composiciones y métodos de la invención es AEROPERL® 300 (sílice ahumado), que está disponible de Evonik Degussa AG, Dusseldorf, Germany. Sin embargo, también se pueden utilizar otros materiales que tienen propiedades físicas y químicas similares a los materiales de sílice.

En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un diámetro de grano medio de 20-40 micrómetros. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 150 m^2/g. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 200 m^2/g. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 250 m^2/g. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 275 m^2/g.

En las composiciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) se recubre típicamente en los poros y en la superficie de las partículas de sílice ahumado. Se ha determinado que hasta aproximadamente 60% (p/p) del compuesto de Fórmula (I) se puede cargar típicamente sobre estas partículas de sílice. Esta alta capacidad de carga es benéfica para aplicaciones farmacéuticas. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice es 20% ± 15%. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice es 50% ± 10%. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice es 45% ± 15%. En una realización de la invención el (peso del compuesto de Fórmula II) dividido por el (peso del portador sólido, e.g. el derivado de sílice) en una composición es de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2. En otra realización de la invención

el (peso del compuesto de Fórmula II) dividido por el (peso del portador sólido, e.g. el derivado de sílice) en una composición es 1.0 ± 0.5.

Las composiciones de la invención que son apropiadas para administración como farmacéuticos comprenderán típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Carga

El compuesto de Fórmula (I) se puede cargar sobre el portador sólido utilizando cualquier método apropiado. Por ejemplo el compuesto de Fórmula (I) se puede cargar sobre el portador sólido mediante:

a) Asperjar una solución del compuesto (e.g. una solución del compuesto en un solvente alcohólico tal como etanol) sobre el portador sólido, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1 más adelante;

b) combinar el compuesto de Fórmula (I), un solvente apropiado (e.g. un solvente volátil tal como diclorometano), y el portador sólido; evaporar el solvente; y aislar el material sólido resultante; o

c) combinar el compuesto de Fórmula (I) y un solvente volátil apropiado (e.g. un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano), y el portador sólido; adicionar un antisolvente (e.g. un solvente altamente no polar tal como hexanos o heptano) y aislar el material solido resultante (como se ilustra en el Ejemplo 4).

La Figura 1 ilustra la preparación de una formulación farmacéutica Formulación que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con un método de la invención. El compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con el solvente apropiado con un solvente apropiado and una pluralidad of partículas de sílice para proveer una mezcla. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con un solvente apropiado con la mezcla concurrente. Típicamente, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice antes de combinar es aproximadamente 50% ± 10%. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice antes de combinar es de aproximadamente 30% ± 10%. Se puede utilizar cualquier solvente en el que el compuesto de Fórmula (I) sea soluble. Típicamente, el solvente comprende un solvente orgánico volátil, tal como, por ejemplo, un alcohol (C_1-C_6) (e.g. etanol).

Como se ilustra en el Ejemplo 4 más adelante, un compuesto de Fórmula (I) también se puede cargar en un material de sílice disolviendo el compuesto en un solvente apropiado para proveer una solución que comprende el Compuesto I; adicionando partículas de sílice a la solución para proveer una mezcla; opcionalmente agitando o moviendo la mezcla; adicionando un antisolvente a la mezcla; y aislando la mezcla sólida que comprende el compuesto de Fórmula (I) sobre las partículas de sílice. Solventes apropiados incluyen solventes orgánicos tal como cetonas (e.g. acetona), alcoholes (e.g. etanol) e hidrocarburos halogenados (e.g. diclorometano). Antisolventes apropiados incluyen solventes altamente no polares (e.g. hexano o heptano). La mezcla sólida final se puede aislar mediante cualquier técnica de separación apropiada (e.g. filtración).

Se pueden combinar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la mezcla para producir una segunda mezcla. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir agentes de relleno, aglutinantes y desintegrantes. Para mejorar la procesabilidad de la mezcla en el proceso de granulación acuosa posterior, puede ser benéfico para seleccionar agentes de relleno y desintegrantes que son compatibles con este proceso acuoso. Por ejemplo se encontró que la celulosa microcristalina (agente de relleno) y la croscarmelosa de sodio eran particularmente compatibles con el proceso de granulación acuosa posterior. También se encontró que la hidroxipropilcelulosa (aglutinante) era 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 aproximadamente 50% ± 20%. En una realización de la invención el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa al peso total de la segunda mezcla es 2% ± 1%. En una realización de la invención el porcentaje en peso de croscarmelosa de sodio es 5% ± 2%. Después de la adición de los excipientes farmacéuticamente aceptables, se puede mezclar la segunda mezcla, por ejemplo, utilizando un mezclador mecánico, tal como un granulador de alto cizallamiento (Niro-Fielder, model PMA-25).

Se puede adicionar agua a la segunda mezcla para proveer un granulado húmedo, que posteriormente se puede des-aglomerar, e.g. con un tamiz de 841 micrómetros (20 mesh). Secar, por ejemplo utilizando un secador 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 un

contenido de humedad de 10.0% determinado como pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de Loss On Drying). En otra realización el material seco tiene menos de aproximadamente un contenido de humedad de 5.0% determinado como pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de Loss On Drying). El tamaño de estas partículas se puede reducir, e.g. utilizando un tamiz de 420 micrómetros (40 mesh) en un molino apropiado (Quadro CoMil, modelo 197/S) para proveer una tercera mezcla.

Un lubricante/deslizante farmacéuticamente aceptable apropiado (e.g. estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, o almidón pregelatinizado) se puede combinar 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 1% ± 0.5%.

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

Formulaciones Farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I)

En una realización la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) que se pueden administrar a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración seleccionada (e.g. oralmente).

Por consiguiente, las composiciones de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en capsulas de gelatina se capa dura o suave, se pueden comprimir en tabletas, o se pueden incorporar directamente con el alimento en la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y utilizar en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, soportes, y similares. Dichas composiciones y preparaciones típicamente contendrán al menos 0.1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y

preparaciones puede, por supuesto, ser variado y estar convenientemente entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60% del peso de una forma de dosis unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticas útiles es tal que se obtiene un nivel de dosis efectivo.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener los 30 siguientes: aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, povidona, o hidroxipropilmetilcelulosa; agentes de relleno, tales como celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón, manitol, o lactosa monohidrato; un agente desintegrador tal como croscarmelosa de sodio, povidona entrecruzada, o glicolato aluminio de sodio; un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, u otros estearatos metálicos; y un agente endulzante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartame o un agente saborizante tal como pimienta, aceite de menta fresca, o un saborizante de cereza se pueden adicionar. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador liquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales varios pueden estar presentes como recubrimientos o de otra manera modificar la forma física de la forma de dosis unitaria sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, polímeros, cera, barniz de goma laca o azúcar y similares. Por supuesto, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de dosis unitaria será típicamente farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Adicionalmente, las composiciones de la invención se pueden incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

Las composiciones de la invención también se pueden administrar tópicamente, e.g., transdérmicamente, bucalmente, o sublingualmente. En concordancia, la invención también provee composiciones farmacéuticas que se formulan para dichas rutas de administración tópica.

Se pueden determinar dosis útiles de los compuestos de Fórmula I mediante comparación de su actividad in vitro, y actividad in vivo en modelos animales. Son conocidos en el arte los métodos para la extrapolación de dosis efectiva en ratones, y otros animales, a humanos.

La cantidad de una composición de la invención requerida para uso en tratamiento variará con la ruta de administración, la naturaleza de la condición que

está siendo tratada y la edad y condición del paciente, y finalmente a discreción del profesional que lo atiende.

En general, sin embargo, una dosis apropiada del compuesto de Fórmula (I) estará en el rango de desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 100 mg/kg, e.g., desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente en el rango de 0.05 hasta 10 mg/kg/día, más preferiblemente en el rango de 0.05 hasta 5 mg/kg/día.

El compuesto se formula convenientemente en forma de dosis unitaria; por ejemplo, que contiene aproximadamente 5 a 500 mg, aproximadamente 5 a 250 mg, o aproximadamente 10 a 100 mg del compuesto de Fórmula (I). En una realización, la invención provee una composición que comprende aproximadamente 5, aproximadamente 25, o aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) formulado en una forma de dosis unitaria que comprende adicionalmente partículas portadoras sólidas (e.g. partículas de sílice), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La habilidad de un compuesto de Fórmula (I) para inhibir citocromo P-450 se puede evaluar como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2008/010921.

Formulaciones de Combinación

Como se discute en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2008/010921, el compuesto de Fórmula (I) mejora la farmacocinética de un fármaco co-administrado, e.g. inhibiendo la monooxigenasa de citocromo P-450 En concordancia, en otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional utilizado en combinación con el compuesto de Fórmula (I) puede ser cualquier agente que es

accesible a metabolismo mediante enzimas de citocromo P450, especialmente monooxigenasa del citocromo P450, e.g., 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2El, 3A4, 5, 7, etc.

En un ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente anti-viral, e.g., anti-HIV, anti-HCV, etc., agente anti-bacteriano, agente anti-fúngico, inmuno-modulador, e.g., inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente quimioterapéutico, agentes útiles para el tratamiento de condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etc.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, anti-epiléptico, AINEs, agente hipoglicémico oral, antagonista del receptor de angiotensina II, sulfonilurea, bloqueador beta, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una combinación de los mismos.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier 1) antibiótico macrólido, e.g., claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti-arrítmico, e.g., quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepina, e.g., alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) modulador inmune, e.g., ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) VIH antiviral, e.g., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinético, e.g., cisaprida, 7) antihistamina, e.g., astemizol, clorfeniramina, terfenadina, 8) bloqueador del canal de calcio, e.g., amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidor de la HMG CoA reductasa, e.g., atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide 6beta-OH, e.g., estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, N-demetilación de N- codeína, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetron, pimozide, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, paclitaxel, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, o Zolpidem o una combinación de los mismos. En una realización específica, la invención provee una composición farmacéutica que comprende, 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas

portadoras sólidas, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de VHC, inhibidores de CCR5, y combinaciones de los mismos, y 4) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización específica, la invención provee una composición farmacéutica que comprende, 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de VHC, inhibidores de CCR5, y combinaciones de los mismos, y 4) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC- 114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapine, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MTV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudine, emtricitabine, didanosine, stavudine, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudine, MIV-210, Racivir (±-FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir disoproxil fumarato, adefovir dipivoxil, GS-9131, curcumina, derivados of curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico,

fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SPOlA, BMS-488043, BlockAide/CR, immunitin, derivados del benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4- tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A- 77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC- 52151, SC-629 (N,N-dimetilglicill-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenilo)sulfonil)(2-metilopropil)amino)-1-(fenilmetilo)propil)-3-metilo-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017; y 4) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapine, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MTV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudine, emtricitabine, didanosine, stavudine, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudine, MIV-210, Racivir (±-FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de disoproxilo de tenofovir, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados of curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M,

TRI-1144, AMD-070, SPOlA, BMS-488043, BlockAide/CR, immunitin, derivados del benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4- tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A- 77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC- 52151, SC-629 (N,N-dimetilglicill-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenilo)sulfonil)(2-metilopropil)amino)-1-(fenilmetilo)propil)-3-metilo-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017; y 4) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y 3) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH e inhibidores de la integrasa de VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, y 3) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH e inhibidores de la integrasa de VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En otra realización, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y una combinación ternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil

fumarato/GS-9131, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/GS- 9131/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, y una combinación ternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/GS- 9131/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir, Fórmula

(I)/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y una combinación cuaternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS- 9131/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil flimarate/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)Λenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir,

Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/darunavir,Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención provee composiciones farmacéuticas composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, y una combinación cuaternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Fórmula

(I)/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131 /efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131 /atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131 /darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131 /raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

<u>Métodos de Tratamiento de Combinación</u>

En una realización, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) se pueden usar solas, e.g., para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450. En otra realización, las composiciones de la invención se pueden utilizar en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos se metabolizan o vuelven accesibles al metabolismo oxidativo por enzimas de citocromo P450, e.g., enzimas monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2El, 3A4, 5, 7, etc.

También se contempla que las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar con cualquier otro agente o ingrediente terapéutico activo que se metaboliza apreciablemente por las enzimas monooxigenasas del citocromo P450, e.g. monooxigenasa del citocromo P450 3A, reduciendo así la cantidad o tasa a la que se metaboliza el agente o ingrediente terapéutico activo, a través del cual la farmacocinética del otro la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico activo se mejora. Dichas mejoras pueden incluir elevar los niveles de plasma en la sangre del otro agente o ingrediente o manteniendo un nivel de plasma en sangre terapéuticamente efectivo del otro agente o ingrediente terapéutico activo en comparación con los niveles de plasma en sangre del otro agente o ingrediente terapéutico administrado sin las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I).

La co-administración de un compuesto de Fórmula (I) con uno o más de los otros agentes terapéuticos activos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, tal que están presentes cantidades del compuesto de Fórmula (I) efectivas terapéuticamente y uno o más de los otros agentes activos terapéuticamente en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I) antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, administración del compuesto de Fórmula (I) en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar primero, seguida en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente,

se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I) en segundos o minutos. En algunos casos, será deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I) primero, seguido, después de un período de horas (e.g., 3600 segundos (1 hora) a 43200 segundos (12 horas)), mediante administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un periodo de horas (e.g., 3600 segundos (1 hora) a 43200 segundos (12 horas)), mediante administración de una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I).

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente

tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir monooxigenasa del citocromo P450 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma, una cantidad de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, efectivas para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450 3A.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir monooxigenasa del citocromo P450 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma, una cantidad de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, efectivas para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450 3A.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH e inhibidores de CCR5.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH e inhibidores de CCR5.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición

de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de disoproxilo de tenofovir, dipivoxilo de adefovir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, un inhibidor de la NADH-oxidasa y G6PD, immunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste

de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de disoproxilo de tenofovir, dipivoxilo de adefovir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, un inhibidor de la NADH-oxidasa y G6PD, immunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-I, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por el VHC que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130

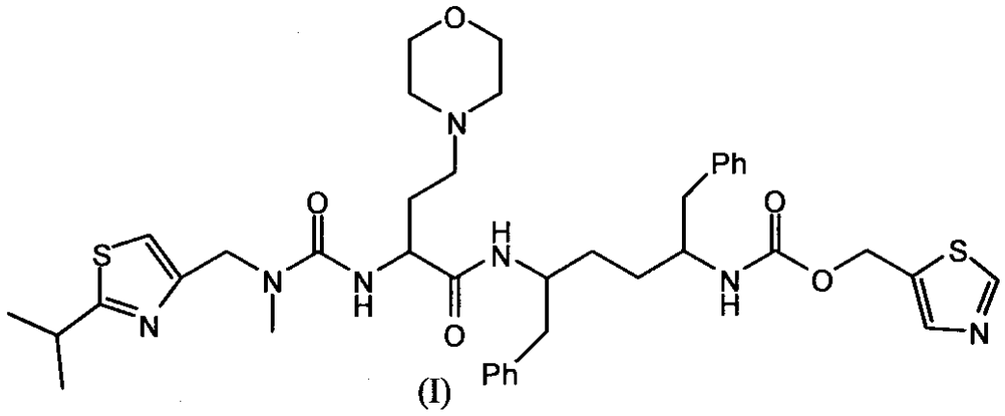
(R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI- 5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811,DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX- 497 (merimepodib).

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por el VHC que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT- 231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

Realizaciones específicas de la invención

Las realizaciones específicas de la invención que se identifican aquí son para ilustración; de ninguna manera excluyen otras realizaciones de la invención.

En una realización específica, la invención provee un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I):



(I)

un solvente adecuado, y una pluralidad de partículas portadoras sólidas para proveer una primera mezcla;

opcionalmente mezclar la primera mezcla;

opcionalmente adicionar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (e.g. un agente de relleno, un aglutinante y un desintegrante) a la mezcla para proveer una segunda mezcla;

opcionalmente adicionar otro agente terapéutico a la mezcla;

opcionalmente mezclar la segunda mezcla;

opcionalmente adicionar agua a la segunda mezcla para proveer un granulado húmedo;

opcionalmente desaglomerar el granulado húmedo;

opcionalmente secar para proveer un material seco que comprende partículas sólidas;

opcionalmente reducir el tamaño de las partículas sólidas para proveer una tercera mezcla; y

opcionalmente combinar la tercera mezcla y un lubricante farmacéuticamente aceptable para proveer una cuarta mezcla.

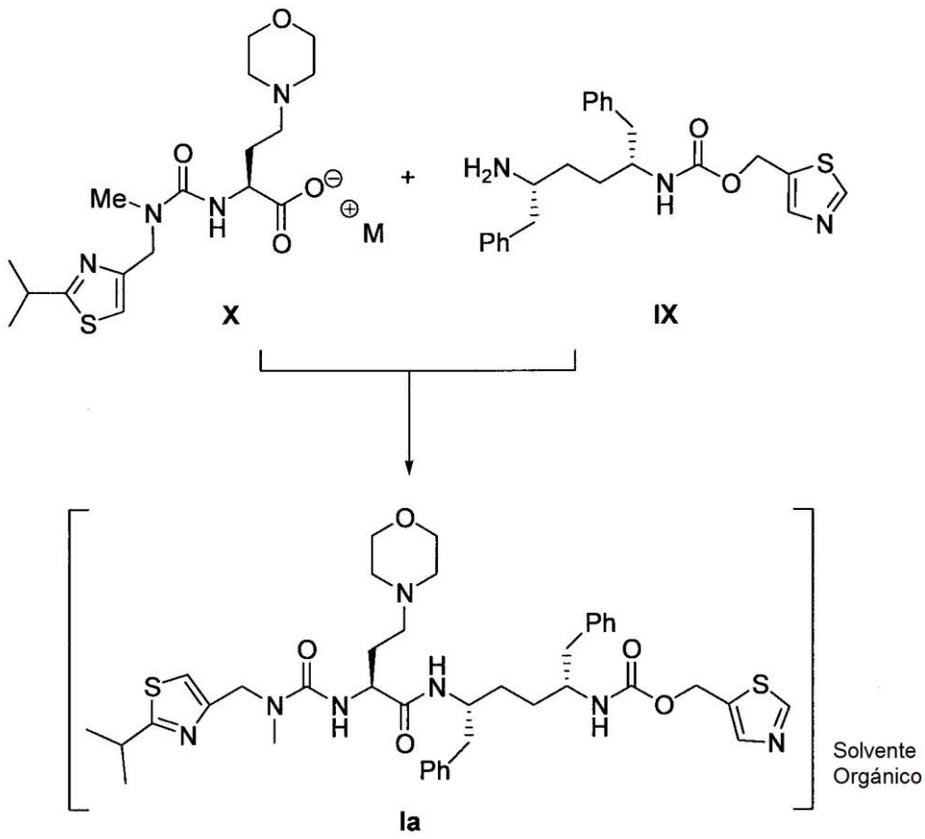
En una realización específica la invención provee la primera, segunda, tercera, o cuarta mezcla que se describen anteriormente.

En una realización específica la invención provee una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m^2/g.

A continuación se ilustrará la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Preparación de un Compuesto de Fórmula (Ia)

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



Esta reacción de formación de amida se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un solvente orgánico adecuado (e.g. tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (e.g. EDC•HCl y HOBt). Otras condiciones y reactivos de acoplamiento de amida adecuados son conocidos en el campo. La reacción puede llevarse a cabo de manera típica a una temperatura de aproximadamente 303.15 K (30°C) a aproximadamente 293.15 K (20°C). La solución de reacción final que contiene el compuesto de fórmula (Ia) en diclorometano (DCM) puede utilizarse directamente en los procesos que se ilustran en la Figura 6 para proveer composiciones representativas de la invención, o la solución en diclorometano del compuesto puede combinarse con etanol y la mezcla resultante puede destilarse para remover el diclorometano, dejando una solución del compuesto de fórmula (Ia) en etanol. Esta solución en etanol puede combinarse con las partículas de dióxido de silicio y evaporarse (como se ilustra en la columna izquierda de la Figura 6) para proveer una composición que comprende el compuesto de fórmula (Ia) cargada sobre partículas de dióxido de silicio. De manera alternativa, la solución en diclorometano del compuesto puede combinarse con partículas de dióxido de silicio, puede adicionarse un antisolvente, y la mezcla resultante puede filtrarse y secarse (como se ilustra en la columna derecha de la Figura 6) para dar una composición que comprende el compuesto de fórmula (Ia) cargado sobre partículas de dióxido de silicio.

Ejemplo 1. **Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Se usó una solución del compuesto de fórmula (Ia) en etanol, preparada como se describió anteriormente, en la siguiente preparación.

1. Pesar 0.374 kg (374 g) de la solución del compuesto (0.64M) y los excipientes: 0.1955 kg (195.5 g) de dióxido de silicio coloidal, 0.1037 kg (103.7 g) de celulosa microcristalina, 0.0102 kg (10.2 g) de hidroxipropilcelulosa, 0.0255 kg (25.5 g) de croscarmelosa sódica, y 0.0051 kg (5.1 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en la concentración de la solución y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

2. Adicionar dióxido de silicio coloidal a un granulador de 3-L de alto cizallamiento y aspersar la solución del compuesto sobre el dióxido de

silicio coloidal durante 360 segundos (6 minutos) a 480 segundos (8 minutos) mientras se mezcla el lecho de polvo a una velocidad de impulsor de 150 rpm.

3. Combinar durante 120 segundos (2 minutos) adicionales para distribuir de manera uniforme la solución del compuesto dentro de la mezcla de dióxido de silicio coloidal.

4. Adicionar celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio al mezclador/granulador de alto cizallamiento y mezclar durante 60 segundos (1 minuto).

5. Granular en húmedo la mezcla combinada. Adicionar agua purificada mientras se mezcla con el impulsor a 150 rpm y el pulsador a 1800 rpm para formar una granulación adecuada (aproximadamente 0.250 kg a 0.300 kg (250 g a 300 g) de agua). Después de la adición de agua, humedecer la masa con los mismos parámetros de impulsor y pulsador durante 60 segundos (1 minuto). Adicionar más agua y llevar a cabo una distribución de masa húmeda adicional, según se requiera, para completar la formación de gránulos.

6. Pasar la granulación húmeda a través de un molino o tamiz para desaglomerar cualquier grumo grande.

7. Transferir la granulación húmeda al secador de lecho fluido y secar los gránulos a una temperatura de entrada de 348.15 k (75°C). Secar los gránulos a no más de 1.0% de contenido de humedad determinado mediante pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de loss on drying).

8. Pasar la granulación seca a través de un molino con impulsor que rota a 1.250 rpm con una apertura redonda de 8.128×10^{-4} m (0.032 pulgadas) de cribaje del molino.

9. Adicionar la granulación molida, seca a un tambor mezclador de tamaño adecuado.

10. Adicionar estearato de magnesio a la granulación molida seca y combinar durante 180 segundos (3 minutos) para obtener la combinación de polvo final.

11. Comprimir la mezcla de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

Ejemplo 2. **Evaluación de la Captación de Agua para una Composición Representativa de la Invención**

Se midió la captación de agua para AEROPERL® 300 (sílice ahumado), el Compuesto, y una muestra de AEROPERL® 300 (sílice ahumado) cargado con 50.0% (w/w) del Compuesto como se describe a continuación.

El compuesto de fórmula (I) se disolvió en etanol y esta solución se vertió sobre una muestra de sílice ahumada que era igual en peso a la cantidad del compuesto de fórmula (I). La mezcla resultante se mezcló exhaustivamente y el solvente se evaporó para dar el material compuesto/AEROPERL® 300 (sílice ahumado) usado para el estudio de captación a continuación.

La higroscopicidad de las muestras se midió mediante absorción dinámica de vapor (DVS) en un instrumento DVS Advantage-1 de Surface Measurement Systems (SMS, Allentown, PA). En un experimento DVS se midió el incremento/disminución de masa de una muestra a diferentes niveles de humedad relativa a temperatura constante. El instrumento consiste de una microbalanza con una bandeja que contiene la muestra (de manera típica aproximadamente $5x10^{-6}$ -$1.0x10^{-5}$ kg (5-10 mg de muestra)) y una bandeja vacía como referencia, y un generador de vapor de agua que produce el nivel de humedad relativa deseado. Todos los experimentos se corrieron a una temperatura constante de 298.15 K (25 °C). Para todos los experimentos las muestras fueron inicialmente secadas bajo un flujo continuo de nitrógeno seco durante 3600 segundos (1 hora) para establecer la masa seca m_0. La humedad relativa se incrementó a 75% y se registró el incremento en la masa como la toma de agua por parte de la muestra. Todos los experimentos se corrieron hasta alcanzar el equilibrio en masa a 75% R.H. (de manera típica 36000-90000 segundos (10-25 horas)).

Como se ve en la Figura 2, la higroscopicidad de AEROPERL® 300 (sílice ahumado) y el Compuesto es significativamente mayor que la higroscopicidad de la mezcla compuesto/AEROPERL® 300 (sílice ahumado). A 75% de HR el

Compuesto y Aeroperl adsorbieron 4.8 y 9.3% (en peso) de agua, respectivamente. A las mismas condiciones Aeroperl cargado con el Compuesto adsorbió solo 2.4% humedad.

Ejemplo 3. **Evaluación de Compresibilidad para una Composición Representativa de la Invención**

Se comparó la compresibilidad de una composición de la invención, una muestra de AEROPERL® 300 (sílice ahumado) cargado con 50.0% (p/p) del Compuesto, con la compresibilidad de una composición similar carente del Compuesto.

La compresibilidad se determinó usando una prensa hidráulica de laboratorio (Fred Carver, Inc., Wabash, IN, USA) con un único conjunto de herramientas de 9.525×10^{-3} m (3/8 de pulgada), de cara plana y borde biselado. Las mezclas de polvo se comprimieron en compactos que pesaban aproximadamente 3.00×10^{-4} Kg (300 mg) y se comprimieron en tabletas a fuerzas de compresión en el rango de 2224.11 a 8896.44 N (500 a 2000 lb fuerza).

La masa compacta se determinó usando una balanza de carga superior (Sartorius, Göttingen, Germany), el espesor compacto se determinó usando un micrómetro (Absolute Digimatic, Mitutoyo, Tokyo, Japan), y la dureza compacta se determinó usando un evaluador de dureza (VK 200, Varian, Inc., Palo Alto, CA, USA).

La fuerza tensil (MPa) se calculó a partir de los valores promedio para diez compactos usando la siguiente ecuación:

$$Fuerza\ tensil\ (MPa) = \frac{2 \cdot H \cdot C}{\pi \cdot T \cdot D \cdot 1000}$$

donde: H = dureza compacta en kgf (kilogramo fuerza, 1 kgf es igual a la fuerza de 1kg)

$C = 9.807 \times 10^{-2}\ Pa \cdot kg^{-1} \cdot cm^{2}$

T = espesor compacto en cm

D = diámetro compacto en cm

El compuesto de fórmula (I) se cargó sobre sílice ahumado como se describió en el Ejemplo 1, y el material resultante se usó para el estudio de compresibilidad.

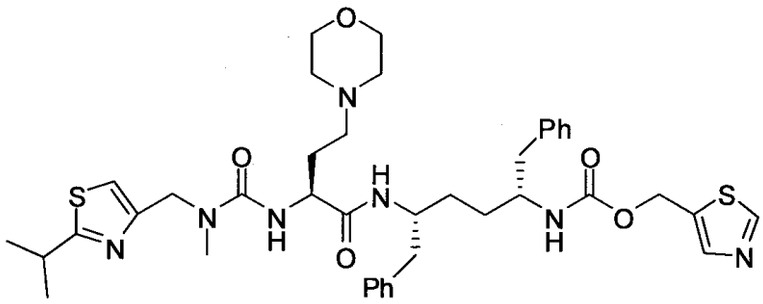
La compresibilidad de la composición que contenía el Compuesto tenía una compresibilidad considerablemente superior a la de la composición que no tenía el Compuesto (i.e., el placebo) como se muestra en la Figura 3. La composición placebo tenía una compresibilidad pobre según indicó la baja fuerza tensil en el rango de 0.6 a 1.2 MPa en el rango de fuerza de compresión de 2224.11 a 8896.44 N (500 a 2000 Ib). Las tabletas con baja fuerza tensil carecían de la fuerza interna necesaria para mantener la integridad de la tableta durante la fabricación de tabletas a gran escala y posteriores pasos de manipulación tales como recubrimiento de las tabletas con películas. La composición que contenía el Compuesto tuvo un incremento inesperado en la compresibilidad según indicó el incremento en la fuerza tensil de 2.7 a 7.1 MPa en el rango de fuerza de compresión de 2224.11 a 8896.44 N (500 a 2000 Ib). Esta marcada mejora en la fuerza tensil permite obtener una fuerza tensil de tableta adecuada y mantener la integridad de la tableta durante operaciones de fabricación a gran escala.

Ejemplo 4. **Preparación del Compuesto I sobre Aeroperl**

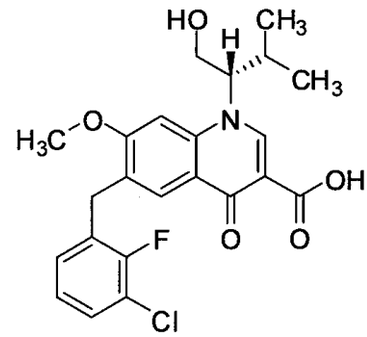
A una solución del compuesto de fórmula (Ia) (0.06 kg (60 g)) en diclorometano (300 mL) se cargó Aeroperl (0.06 kg (60 g)) y la mezcla se agitó durante por lo menos 1800 segundos (30 minutos). Después de este periodo, se cargó lentamente, heptano (1.8 L) durante 3600 segundos (1 hora). La lechada resultante se agitó durante aproximadamente 3600 segundos (1 hora) y los sólidos se aislaron mediante filtración. La capa de producto se lavó con heptano (500 mL). El producto sólido resultante se secó al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 86400 segundos (24 horas). Se aisló el compuesto de fórmula (I) sobre Aeroperl (aproximadamente 50% en peso) como un polvo blanco (0.112 kg (112 g) de producto, 92.5 % de rendimiento).

Ejemplo 5. **Formulaciones Representativas de la Invención**

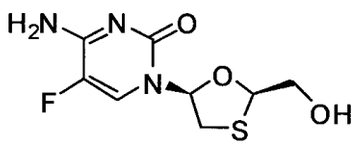
A continuación se ilustran formas de dosis farmacéutica representativas de la invención que comprenden los compuestos de las fórmulas Ia, II, III, y IV.



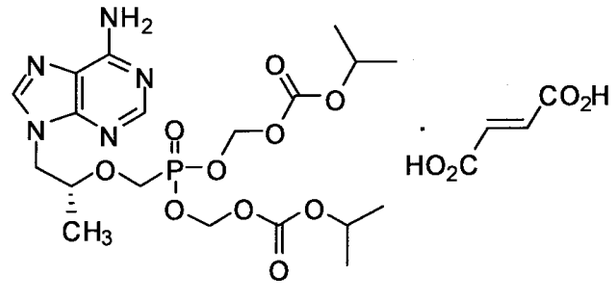
Ia



II



III



IV

Componentes	Compuesto de Fórmula Ia formulación de $7.5x10^{-5}$ kg (75mg)		Compuesto de Fórmula Ia formulación de $1.00x10^{-4}$ kg (100mg)	
	% p/p	kg/tableta (mg/tableta)	% p/p	kg/tableta (mg/tableta)
Compuesto de Fórmula III	16.5	$2.000x10^{-4}$ (200.0)	15.5	$2.000x10^{-4}$ (200.0)
Sal de la Fórmula IV	24.7	$3.000x10^{-4}$ (300.0)	23.3	$3.000x10^{-4}$ (300.0)
Compuesto de Fórmula II	12.4	$1.500x10^{-4}$ (150.0)	11.7	$1.500x10^{-4}$ (150.0)
Compuesto de Fórmula Ia	6.2	$7.50x10^{-5}$ (75.0)	7.8	$1.000x10^{-4}$ (100.0)
Dióxido de Silicio Coloidal	7.1	$8.63x10^{-5}$ (86.3)	8.9	$1.150x10^{-4}$ (115.0)
Lactosa Monohidrato	0.9	$1.09x10^{-5}$ (10.9)	0.8	$1.09x10^{-5}$ (10.9)
Celulosa Microcristalina	20.9	$2.538x10^{-4}$ (253.8)	20.9	$2.690x10^{-4}$ (269.0)
Hidroxipropilcelulosa	0.6	$7.5x10^{-6}$	0.6	$7.5x10^{-6}$

		(7.5)		(7.5)
Hidroxipropilcelulosa	0.4	$4.5x10^{-6}$ (4.5)	0.5	$6.0x10^{-6}$ (6.0)
Lauril Sulfato de Sodio	0.9	$1.13x10^{-5}$ (11.3)	0.9	$1.13x10^{-5}$ (11.3)
Croscarmelosa de sodio	7.7	$9.31x10^{-5}$ (93.1)	7.5	$9.68x10^{-5}$ (96.8)
Estearato de Magnesio	1.7	$2.01x10^{-5}$ (20.1)	1.6	$2.09x10^{-5}$ (20.9)
Total	100	$1.212x10^{-3}$ (1212)	100	$1.287x10^{-3}$ (1287)

Ejemplo 6. **Formulaciones Representativas de la Invención**

A continuación se ilustran formas de dosis farmacéutica representativas de la invención que comprenden los compuestos de las fórmulas Ia, II, III, y IV.

Componentes	**Compuesto de Fórmula Ia** **Formulación de $1.50x10^{-4}$ kg (150 mg)**	
	% p/p	kg/tableta (mg/tableta)
Compuesto de Fórmula III	13.9	$2.000x10^{-4}$ (200.0)
Sal de la Fórmula IV	20.9	$3.000x10^{-4}$ (300.0)
Compuesto de Fórmula II	10.4	$1.500x10^{-4}$ (150.0)
Compuesto de Fórmula Ia	10.4	$1.500x10^{-4}$ (150.0)
Dióxido de Silicio coloidal	12.0	$1.725x10^{-4}$ (172.5)
Lactosa Monohidrato	0.8	$1.09x10^{-5}$ (10.9)
Celulosa Microcristalina	20.8	$2.995x10^{-4}$ (299.5)
Hidroxipropilcelulosa	0.5	$7.5x10^{-6}$ (7.5)
Hidroxipropilcelulosa	0.6	$9.0x10^{-6}$ (9.0)
Lauril Sulfato de Sodio	0.8	$1.13x10^{-5}$ (11.3)
Croscarmelosa de Sodio	7.3	$1.043x10^{-4}$ (104.3)
Estearato de Magnesio	1.6	$2.24x10^{-5}$ (22.4)
Total	100	$1.437x10^{-3}$ (1437)

Ejemplo 7. **Composiciones Representativas de la Invención**

En una realización, la invención provee una composición que comprende un compuesto de fórmula (Ia) y un compuesto de fórmula (II), y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m^2/g, en donde la relación del compuesto de fórmula (Ia) al compuesto de fórmula (II) es 1 ± 0.5 en peso.

Ejemplo 8. **Composiciones Representativas de la Invención**

En una realización, la invención provee una composición que comprende $1.50x10^{-4}$ kg (150 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula Ia; $1.50x10^{-4}$ kg (150 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula II; $2.00x10^{-4}$ kg (200 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula III; y $3.00x10^{-4}$ kg (300 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula IV.

Ejemplo 9. **Preparación de una Formulación de Tableta Representativa de la Invención**

El procedimiento de fabricación para una tableta de combinación de dosis fija que contiene los compuestos de Fórmulas Ia, II, III y IV incluye los siguientes pasos: 1) granulación en lecho fluido y secado del compuesto de Fórmula II, 2) granulación de alto cizallamiento y secado en lecho fluido del compuesto de Fórmula Ia, 3) granulación en seco del compuesto de Fórmula III y granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 4) molienda de la granulación en seco del compuesto de Fórmula III y molienda de la granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 5) combinación del compuesto de Fórmula III y la sal de Fórmula IV, 6) combinación del compuesto de Fórmula Ia y el compuesto de Fórmula II, 7) compresión en bicapa con una capa consistiendo de la combinación de los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II y la otra capa consistiendo de la combinación de los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV para formar una tableta, 8) recubrimiento de la tableta y 9) empaque de la tableta recubierta. El compuesto de fórmula (Ia) se cargó sobre sílice ahumado en el paso 2) usando la granulación de alto cizallamiento y el proceso de secado en lecho fluido que se describe en el Ejemplo 1.

El control de peso en el proceso para una tableta de bicapa fue superior en comparación con una configuración de tableta de tricapa. El control de peso de

bicapa para la capa que contenía los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II estaba entre 100.2% y 100.8% del peso de capa objetivo promedio. Los pesos promedio para la tableta total estaban entre 99.5% y 100.7% del peso de tableta objetivo promedio. El valor de la desviación estándar relativa (RSD, por las siglas en ingles de relative standard deviation) para la capa que contenía los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II estaba entre 1.4% y 2.2%, mientras que la RSD para la tableta tota estaba entre 0.7% y 1.2%. Estos bajos valores de RSD indican una muy baja variabilidad del peso durante el proceso de compresión de tableta bicapa. La friabilidad al inicio y al final del proceso de compresión fue 0.0%. No se observaron tabletas desportilladas, fracturadas, o rotas durante la compresión de bicapa.

Ejemplo 10. **Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Se preparó una composición representativa de la invención que tenía dióxido de silicio como el portador sólido, como se describe a continuación.

1. Pesar 7.7×10^{-3} kg (7.7 g) de la solución del compuesto (en etanol) y los excipientes: 3.83×10^{-3} kg (3.83 g) de dióxido de silicio, 2.03×10^{-3} kg (2.03 g) de celulosa microcristalina, 2.0×10^{-4} kg (0.2 g) de hidroxipropil celulosa, 5.0×10^{-4} kg (0.5 g) de croscarmelosa de sodio, y 1.0×10^{-4} kg (0.1 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en la concentración de la solución y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

2. Adicionar dióxido de silicio (syloid 244) a un mortero y vertir la solución del compuesto sobre el dióxido de silicio durante 60-120 segundos (1-2 minutos) mientras se mezcla el polvo con la mano del mortero.

3. Mezclar durante 120 segundos (2 minutos) adicionales para distribuir de manera uniforme la solución del compuesto dentro de la mezcla de dióxido de silicio.

4. Adicionar celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio al mortero y mezclar durante 60 segundos (1 minuto).

5. Granular en húmedo la mezcla mezcla combinada. Adicionar agua purificada mientras se mezcla con la mano del mortero para formar una granulación adecuada (aproximadamente $7.5x10^{-3}$ kg (7.5 g) de agua).

6. Pasar la granulación húmeda a través de un tamiz para desaglomerar cualquier grumo grande.

7. Transferir la granulación húmeda a una estufa de secado y secar los gránulos a 323.15 k (50°C). Secar los gránulos a no más de 1.0% de contenido de humedad determinado mediante pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de loss on drying).

8. Pasar la granulación seca a través de un tamiz.

9. Adicionar la granulación molida, seca a un tambor mezclador de tamaño adecuado.

10. Adicionar estearato de magnesio a la granulación seca molida y mezclar durante 60 segundos (1 minuto) para dar la combinación de polvo final.

11. Comprimir la combinación de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

También se prepararon composiciones representativas de la invención adicionales usando un procedimiento similar al descrito anteriormente, excepto porque se reemplaza el dióxido de silicio allí usado con talco, Aerosil 200, o Aerosil 200 VV.

Ejemplo 11. **Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Se preparó una composición representativa de la invención como se describe a continuación y como se ilustra en la Figura 4.

1. Pesar $7.44x10^{-2}$ kg (74.4 g) del compuesto I cargado en Aeroperl (preparado como se describe en el Ejemplo 4) y los excipientes: $2.01x10^{-2}$ kg (20.1 g) de celulosa microcristalina, $5.02x10^{-3}$ kg (5.02 g) de croscarmelosa de sodio, y $5.0x10^{-4}$ kg (0.5 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en el % de carga

del compuesto sobre el sílice y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

2. Adicionar el compuesto I en Aeroperl, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa de sodio a una mezcladora. Combinar durante 300 segundos (5 minutos).

3. Adicionar estearato de magnesio y combinar durante 180 segundos (3 minutos).

4. Granular en seco la combinación usando un compactador de rodillos. Usar los siguientes parámetros: separación = $1.5x10^{-3}$ m (1.5 mm), fuerza de 3.0 kN y tamaño de cribado $8.0x10^{-4}$ m (0.8 mm).

5. Pasar la granulación a través de un molino o tamiz para romper los gránulos más grandes.

6. Comprimir la combinación de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

Ejemplo 12. **Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Puede prepararse una composición representativa de la invención como se describe a continuación y como se ilustra en la Figura 5. Pesar $4.09x10^{-2}$ (40.9 g) del compuesto I cargado en Aeroperl (preparado como se describe en el Ejemplo 4) y los excipientes: $1.58x10^{-2}$ kg (15.8 g) de celulosa microcristalina, $3.0x10^{-3}$ kg (3.0 g) de croscarmelosa de sodio, y $3.0x10^{-4}$ kg (0.3 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en el % de carga del compuesto sobre el sílice y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

1. Adicionar el compuesto I en Aeroperl, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio a una mezcladora. Combinar durante 300 segundos (5 minutos).

2. Adicionar estearato de magnesio y combinar durante 180 segundos (3 minutos).

3. Comprimir la combinación de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

Ejemplo 13. **Formulaciones Representativas de la Invención**

A continuación se ilustran formas de dosis farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en humanos.

Tableta 1	kg/tableta	(mg/tableta)
Compuesto X	$1.00x10^{-5}$	(10.0)
Dióxido de Silicio (AEROPERL® 300 (sílice ahumado)	$1.150x10^{-4}$	(115.0)
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	$1.510x10^{-4}$	(151.0)
Hidroxipropil Celulosa (Klucel LF)	$6.0x10^{-6}$	(6.0)
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	$1.50x10^{-5}$	(15.0)
Estearato de Magnesio (Hyqual)	$3.0x10^{-6}$	(3.0)
	$3.00x10^{-4}$	(300.0)

Tableta 2	kg/tableta	(mg/tableta)
Compuesto X	$2.50x10^{-5}$	(25.0)
Dióxido de Silicio AEROPERL® 300 (sílice ahumado)	$1.150x10^{-4}$	(115.0)
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	$1.360x10^{-4}$	(136.0)
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	$6.0x10^{-6}$	(6.0)
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	$1.50x10^{-5}$	(15.0)
Estearato de magnesio (Hyqual)	$3.0x10^{-6}$	(3.0)
	$3.00x10^{-4}$	(300.0)

Tableta 3	kg/tableta	(mg/tableta)

Compuesto X	$1.00x10^{-4}$	(100.0)
Dióxido de Silicio AEROPERL® 300 (sílice ahumado)	$1.15x10^{-4}$	(115)
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	$6.10x10^{-5}$	(61.0)
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	$6.0x10^{-6}$	(6.0)
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	$1.50x10^{-5}$	(15.0)
Estearato de magnesio (Hyqual)	$3.0x10^{-6}$	(3.0)
	$3.00x10^{-4}$	(300.0)

Tableta 4	kg/tableta	(mg/tableta)
Compuesto X	$1.500x10^{-4}$	(150.0)
Dióxido de Silicio (e.g. Syloid 244)	$1.725x10^{-4}$	(172.5)
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	$9.15x10^{-5}$	(91.5)
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	$9.0x10^{-6}$	(9.0)
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	$2.25x10^{-5}$	(22.5)
Estearato de magnesio (Hyqual)	$4.5x10^{-6}$	(4.5)
	$4.500x10^{-4}$	(450.0)

Las anteriores formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico.

Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente se incorporan aquí por referencia, como si estuvieran individualmente incorporadas por referencia. La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones permaneciendo dentro del espíritu y el alcance de la invención.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-10-10

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/049,935	02-05-08	US
	61/150,655	06-02-09	US
	61/150,652	06-02-09	US

(51) Int Cl: A61K 9/20

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): KOZIARA, Joanna, M.; MENNING, Mark, M.; OLIYAI, Reza; STRICKLEY, Robert, G.; YU, Richard; KEARNEY, Brian, P. y MATHIAS, Anita, A.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

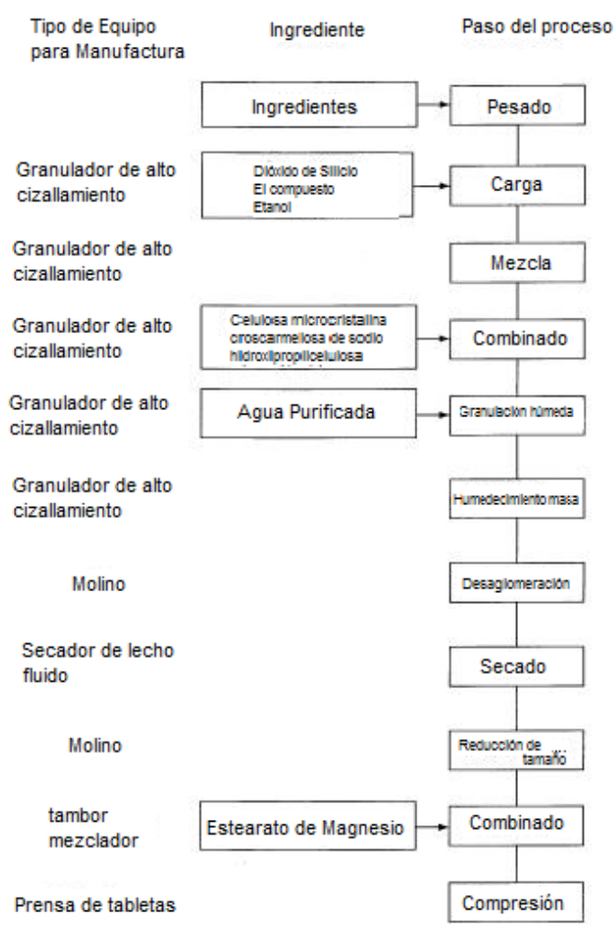
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-12-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/042607***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***05-11-09***
No. publicación: ***WO 2009/135179 A2***

(54) Titulo: **COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS PORTADORAS DE DIÓXIDO DE SILICIO SÓLIDAS Y UN COMPUESTO TIAZOL UREÍDO**

Resumen -

Fig. 1



La invención provee una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, así como métodos para utilizar la composición para inhibir la actividad del citocromo P-450.

Fig. 1

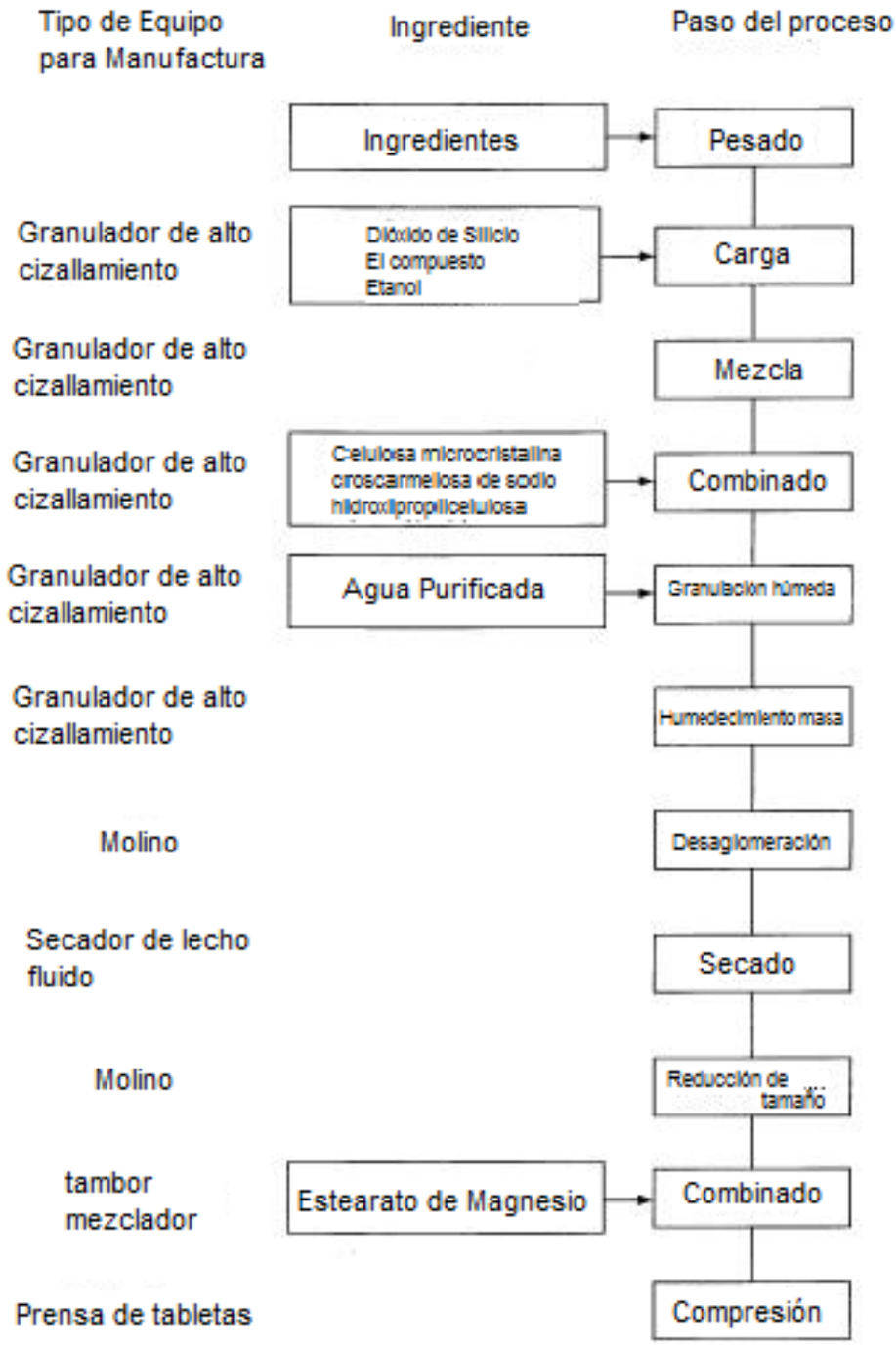

Tipo de Equipo para Manufactura
Ingrediente
Paso del proceso
Ingredientes
Pesado
Granulador de alto cizallamiento
Dióxido de Silicio
El compuesto
Etanol
Carga
Granulador de alto cizallamiento
Mezcla
Granulador de alto cizallamiento
Celulosa microcristalina
croscarmelosa de sodio
hidroxilpropilcelulosa
Combinado
Granulador de alto cizallamiento
Agua Purificada
Granulación húmeda
Granulador de alto cizallamiento
Humedecimiento masa
Molino
Desaglomeración
Secador de lecho fluido
Secado
Molino
Reducción de tamaño
tambor mezclador
Estearato de Magnesio
Combinado
Prensa de tabletas
Compresión

Fig. 2

Ingesta de agua a 75% RH

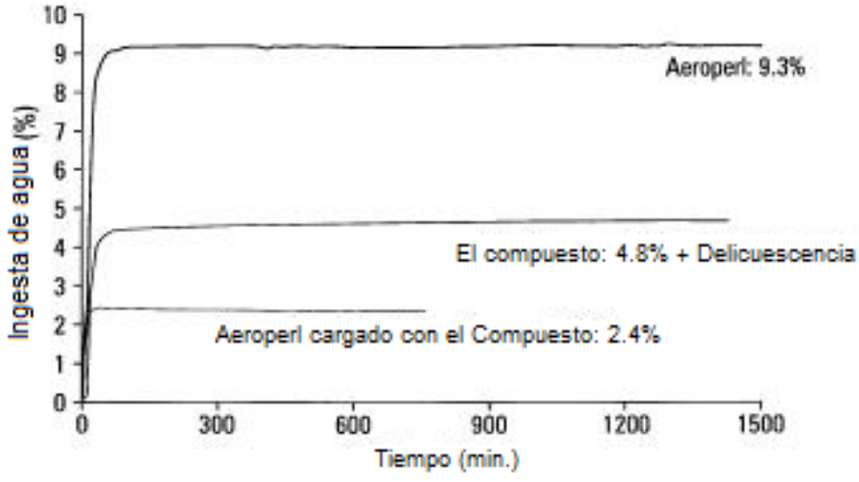


Figura 3

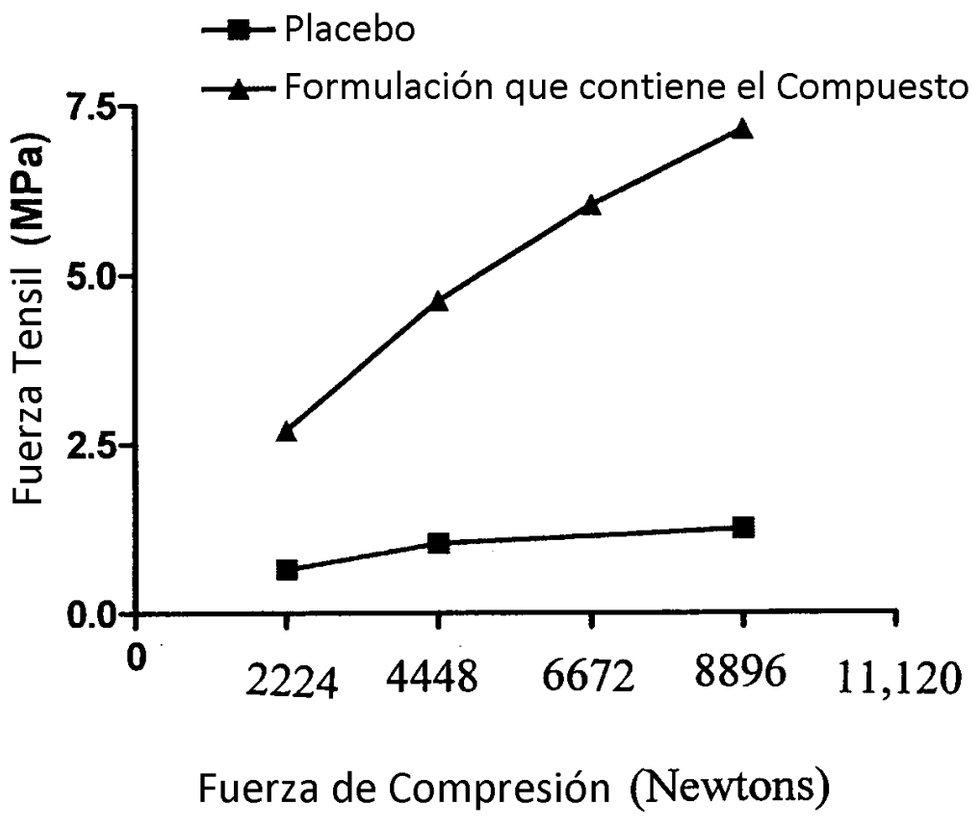

Placebo
Formulación que contiene el Compuesto
Fuerza Tensil (MPa)
7.5
5.0
2.5
0.0
0
2224
4448
6672
8896
11,120
Fuerza de Compresión (Newtons)

Fig. 4

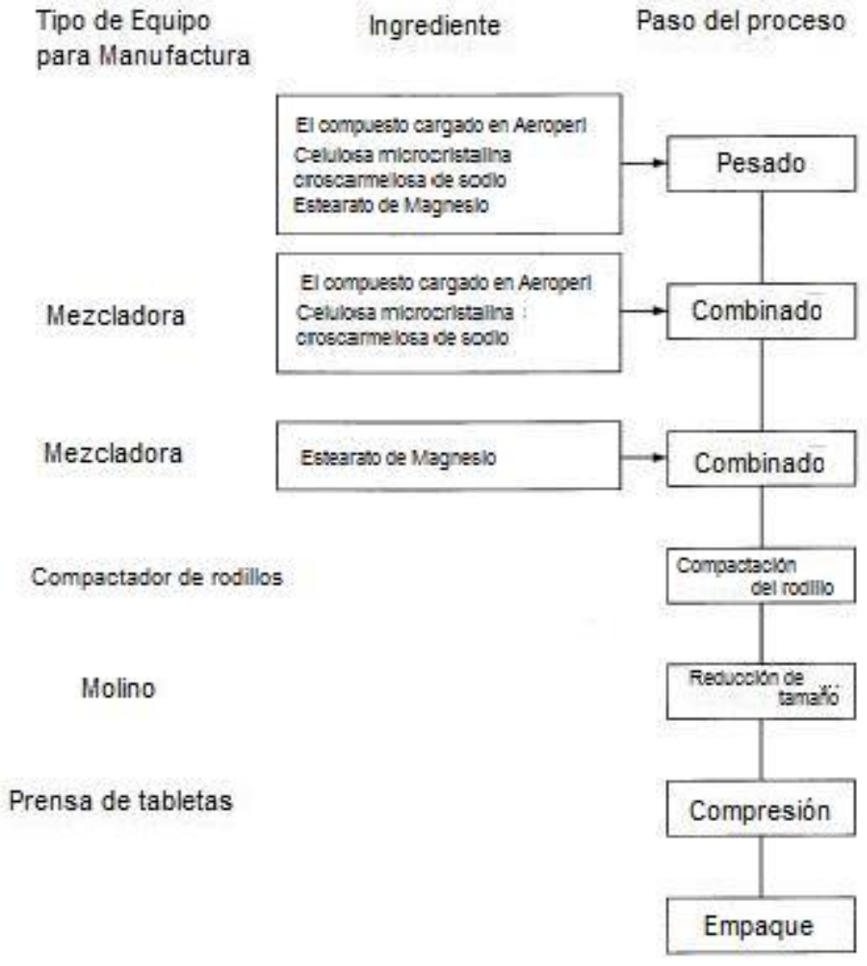
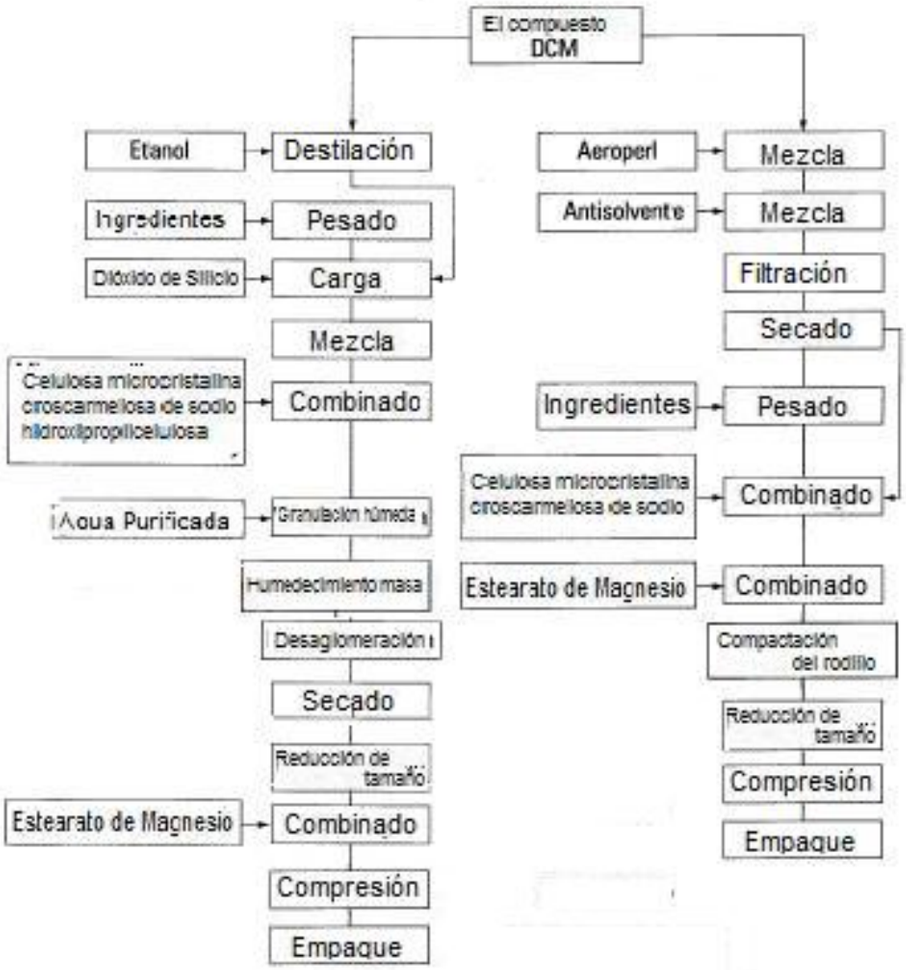

Tipo de Equipo para Manufactura
Ingrediente
Paso del proceso
El compuesto cargado en Aeroperl
Celulosa microcristalina
croscarmelosa de sodio
Estearato de Magnesio
Pesado
Mezcladora
El compuesto cargado en Aeroperl
Celulosa microcristalina
croscarmelosa de sodio
Combinado
Mezcladora
Estearato de Magnesio
Combinado
Compactador de rodillos
Compactación del rodillo
Molino
Reducción de tamaño
Prensa de tabletas
Compresión
Empaque

Fig. 5

Tipo de Equipo para Manufactura
Ingrediente
Paso del proceso
El compuesto cargado en Aeroperl
Celulosa microcristalina
croscarmelosa de sodio
Estearato de Magnesio
Pesado
Mezcladora
El compuesto cargado en Aeroperl
Celulosa microcristalina
croscarmelosa de sodio
Combinado
Mezcladora
Estearato de Magnesio
Combinado
Prensa de tabletas
Compresión

5

Fig. 6


El compuesto DCM
Etanol
Destilación
Ingredientes
Pesado
Dióxido de Silicio
Carga
Mezcla
Celulosa microcristalina croscarmelosa de sodio hidroxipropilcelulosa
Combinado
Agua Purificada
Granulación húmeda
Humedecimiento masa
Desaglomeración
Secado
Reducción de tamaño
Estearato de Magnesio
Combinado
Compresión
Empaque
Aeroperl
Mezcla
Antisolvente
Mezcla
Filtración
Secado
Ingredientes
Pesado
Celulosa microcristalina croscarmelosa de sodio
Combinado
Estearato de Magnesio
Combinado
Compactación del rodillo
Reducción de tamaño
Compresión
Empaque

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

Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
0106417
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

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)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
0 1 0 6 4 8
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

(JLLCCO: 216566 DOC v 1) 5

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VARVIES CALVETE
NOTARIO CUARENTA (E.D. EN PROP.)

4

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DE DECLARANTE DE CALIFORNIA

☒ 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)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____

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

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

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

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

(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

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)

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
0106149
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(JLLCCO: 216566.DOC v.1)8

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALV...
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN P...

---------- 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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PR

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

Bogotá, D.C.

22 OCT 2010

ALIRIO VERVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

14

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
0106510

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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 2987.

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.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

Bogotá, D.C.

22 OCT 2010

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE

NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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 Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS
NOTARIO CUARENTA Y UNO

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 adelanto 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 accionistas.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

(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.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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:*

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogota, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

10. *Signature*

Jerra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

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
Commission # 1787932
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Jan 27, 2012

Angela Macedo, Notary Public

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALINIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

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.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State

2129876 8100

100228125

AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

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

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 03:09 PM 05/08/2008
FILED 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 FILE

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

(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.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

(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.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, EStados Unidos de 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.

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 creyeren 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.

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.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

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

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.

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.

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.

Given and signed this 26TH day of February, 2010.

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N PROP.)

{JLLCCO: 210288.DOC v.1}

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*

CERTIFIED

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:*

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

10. *Signature*

Jena Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo

On February 26, 2010 (Date) before me, Robin Torres Notary Public (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.

ROBIN TORRES
Commission # 1688290
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 15, 2010

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

©2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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*

CERTIFIED

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:*

Esta copia coincida con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E) PROP.

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE

10. *Signature*

Jerry Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

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 (Date) day of February (Month), 20 10 (Year), by

(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)

ROBIN TORRES
Commission # 1688290
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 15, 2010

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

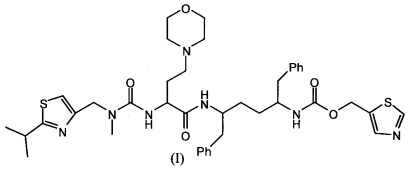
Document Date: February 26, 200 Number of Pages: 1

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

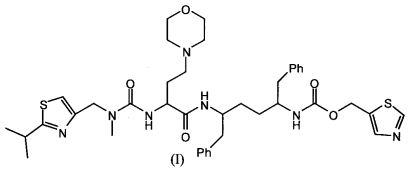
RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

©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

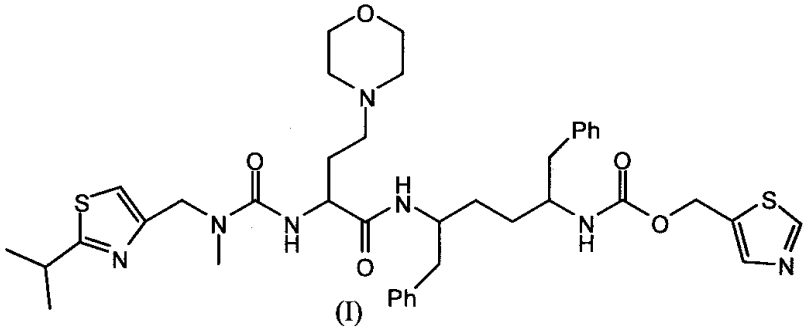
Esta copia coincida con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
22 OCT 2010
CARLOS VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)



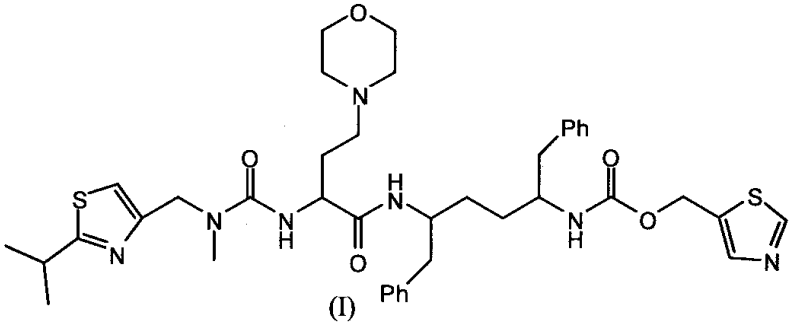
(I)



(I)



(I)

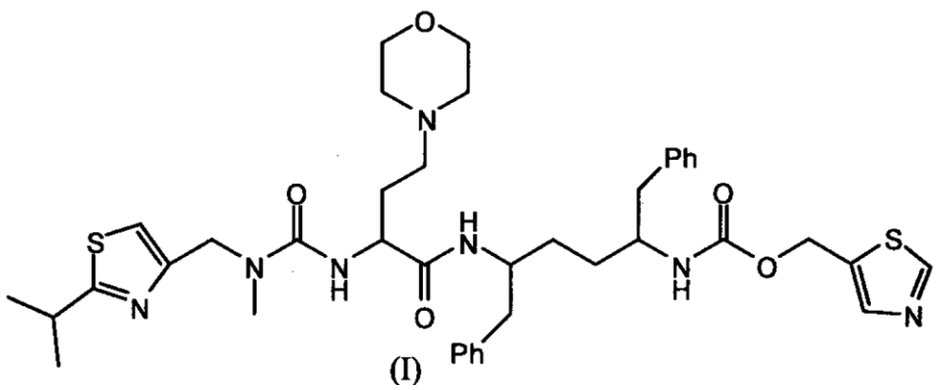


(I)

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1) Una composición que comprende una pluralidad de partículas sólidas portadoras que tienen, cada una, una superficie y/o poros; y un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas sólidas portadoras.

2) La composición de la reivindicación 1 en donde las partículas sólidas portadoras comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.

3) La composición de la reivindicación 1 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m^2/g.

4) La composición de la reivindicación 3 den donde el sílice es sílice ahumado hidrofílico.

5) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 – 4 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.

6) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 – 5 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m^2/g.

7) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 – 6 en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.

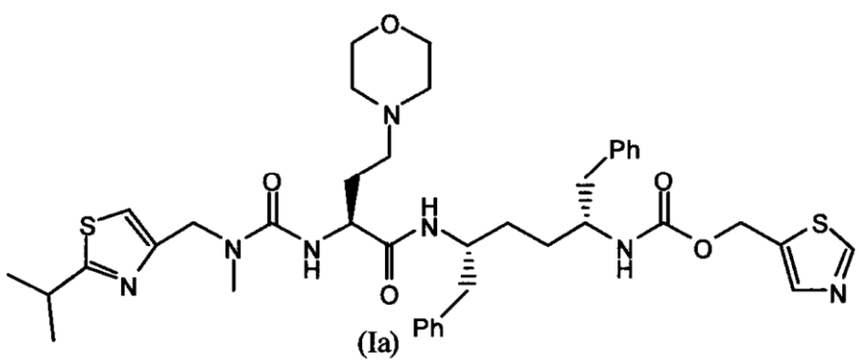
8) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 en donde el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) a las partículas portadoras sólidas es 50% ± 10%.

9) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que es una composición farmacéutica que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10) La composición de la reivindicación 9 que es formulada para administración oral.

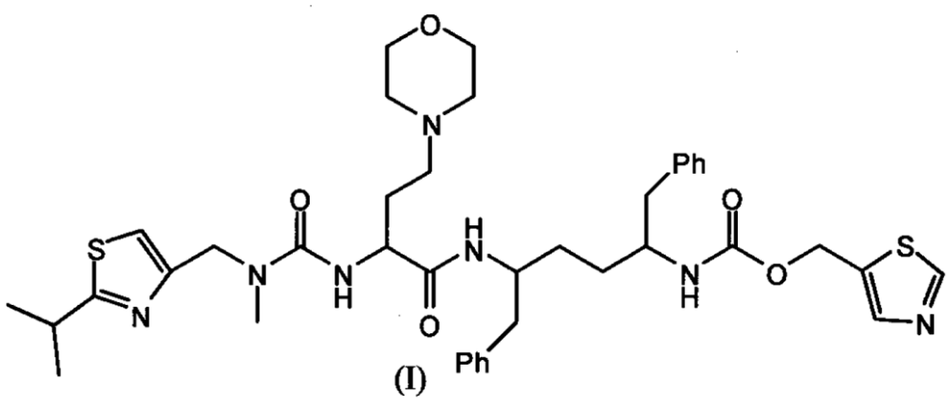
11) La composición de la reivindicación 10 que es una tableta.

12) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 99 ± 1% del esteroisómero de fórmula (Ia):



(Ia)

13) Un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I):



(I)

Un solvente adecuado y una pluralidad de partículas portadoras sólidas para proveer una mezcla.

14) El método de la reivindicación 13 en donde las partículas portadoras sólidas comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.

15) El método de la reivindicación 13 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m^2/g.

16) El método de la reivindicación 15 en donde las partículas de sílice son sílice ahumado hidrofílico.

17) El método de las reivindicaciones 15 ó 16 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.

18) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 17 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m^2/g.

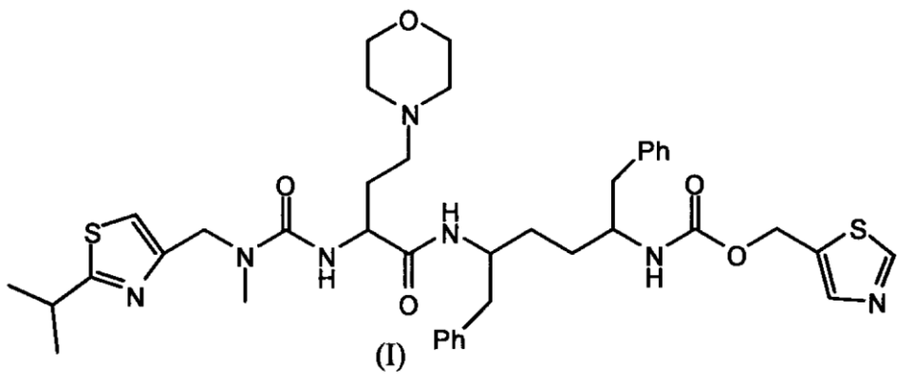
19) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-18 en donde el peso del compuesto de fórmula (I) dividido en el peso de las partículas de sílice es 1.0 ± 0.5.

20) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 19 en donde el solvente es un alcohol (C_1-C_6).

21) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 19 en donde el solvente comprende etanol.

22) Un producto preparado mediante el método descrito en cualquiera de las reivindicaciones 13-21.

23) Una tableta que comprende: 1) un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

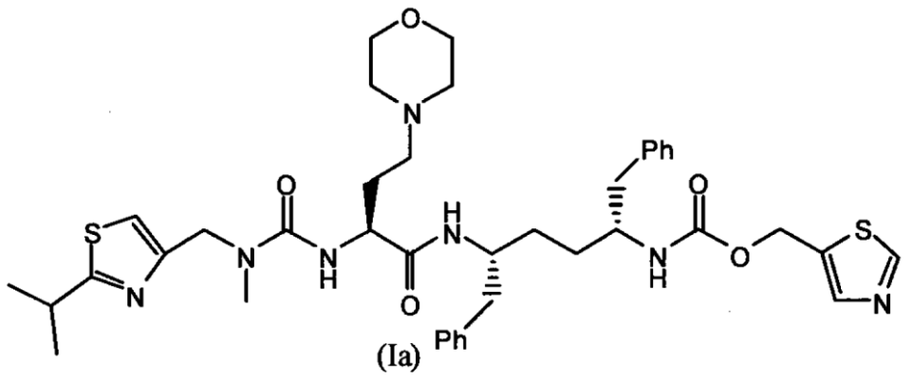
24) La tableta de la reivindicación 23 en donde las partículas portadoras sólidas comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.

25) La tableta de la reivindicación 23 en donde la pluralidad de partículas sólidas portadoras comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m^2/g.

26) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 que comprende además otro agente terapéutico.

27) La tableta de la reivindicación 23 que comprende además 3) celulosa microcristalina; 4) hidroxipropilcelulosa; 5) croscarmelosa de sodio; y 6) estearato de magnesio.

28) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 23 – 27 en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 99 ± 1% del esteroisómero de fórmula (Ia):



(Ia)

29) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 25 – 28 que comprende aproximadamente $1.0x10^{-5}$ kg (10 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente $1.15x10^{-4}$ kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente $1.51x10^{-4}$ kg (151 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente $6x10^{-6}$ kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente $1.5x10^{-5}$ kg (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente $3x10^{-6}$ kg (3 mg) de estearato de magnesio.

30) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 25-28 que comprende aproximadamente $2.5x10^{-5}$ kg (25 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente $1.15x10^{-4}$ kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente $1.36x10^{-4}$ kg (136 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente $6x10^{-6}$ kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente $1.5x10^{-5}$ kg (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente $3x10^{-6}$ kg (3 mg) de estearato de magnesio.

31) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 25 – 28 que comprende aproximadamente $1.00x10^{-4}$ kg (100 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente $1.15x10^{-4}$ kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente $6.1x10^{-5}$ kg (61 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente $6x10^{-6}$ kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente $1.5x10^{-5}$ (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente $3x10^{-6}$ kg (3 mg) de estearato de magnesio.

32) Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas; un compuesto de fórmula (Ia); fumarato de disoproxilo de tenofovir; emtricitabina; y elvitegravir.

33) La composición farmacéutica de la reivindicación 32 en donde las partículas portadoras sólidas comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de

magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.

34) La composición farmacéutica de la reivindicación 33 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m^2/g.

35) La composición de la reivindicación 34 en donde el sílice es sílice ahumado hidrofílico.

36) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 35 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.

37) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 36 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m^2/g.

38) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 37 en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.

39) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 38 en donde la relación del peso del compuesto de fórmula (I) al peso de las partículas de sílice es 1 ± 0.05%.

40) La composición de la reivindicación 34 que es formulada para administración oral.

41) La composición de la reivindicación 40 que es formulada como una tableta.

42) Una composición o método como se describe aquí.

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-01-07-016

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "El uso de partículas portadoras sólidas para mejorar la elaborabilidad de un agente farmacéutico" documento escrito en inglés y en español.

Estado de California

SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

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 Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907268
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 264862.DOC v.1}

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

631129
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 ENE [illegible] 12: 26

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE

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

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____

Firma del Signatario del Documento No. 1

_____

Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 7 de diciembre de 2010, por

(1) Joanna M. Koziara

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona que compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) Robert G. Strickley

Nombre del Signatario

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

Sandy Fong Hou
Nombramiento # 1901397
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

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 podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

Estado de California

SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

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 Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907269
9. Sello/Estampilla

   El Gran Sello del Estado de California

10. Firma (ilegible)

    Secretario de Estado

    Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

631150

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 ENE 17 P 12: 27

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE

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

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 13 de diciembre de 2010, por

(1) Mark M. Menning

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona que compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) _____,

Nombre del Signatario

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

Sandy Fong Hou
Nombramiento # 1901397
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

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 podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

Estado de California

SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

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 Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907270
9. Sello/Estampilla

   El Gran Sello del Estado de California

10. Firma (ilegible)

    Secretario de Estado

    Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

631136

Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 ENE 1 12:30

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE

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

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____ _____

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 10 de diciembre de 2010, por

(1) Reza Oliyai

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona que compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) _____,

Nombre del Signatario

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

Sandy Fong Hou
Nombramiento # 1901397
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

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 podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

631137

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE ESPERA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 ENE 12: 27

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Estado de California

SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

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 Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907271
9. Sello/Estampilla

   El Gran Sello del Estado de California

10. Firma (ilegible)

    Secretario de Estado

    Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

631131

Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 ENE [illegible] P 12: 27

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE

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

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____ _____

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 7 de diciembre de 2010, por

(1) Richard Yu

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona que compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) Brian P. Kearney

Nombre del Signatario

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

Sandy Fong Hou
Nombramiento # 1901397
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

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 podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

Estado de California

SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

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 Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907272
9. Sello/Estampilla

   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)

    Secretario de Estado

    Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

631132

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2011 ENE 12:27

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE

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

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 7 de diciembre de 2010, por

(1) Anita A. Mathias

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona que compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) _____,

Nombre del Signatario

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

Sandy Fong Hou
Nombramiento # 1901397
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

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 podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: ____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de enero de 2011, 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

ASSIGNMENT

The undersign,

1. Joanna M. Koziara
2. Mark M. Menning
3. Reza Oliyai
4. Robert G. Strickley
5. Richard Yu
6. Brian P. Kearney
7. Anita A. Mathias

domiciled in

1. Foster City, California, USA
2. Foster City, California, USA
3. Foster City, California, USA
4. Foster City, California, USA
5. Foster City, California, USA
6. Foster City, California, USA
7. Foster City, California, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor of THE USE OF SOLID CARRIER PARTICLES TO IMPROVE THE PROCESSABILITY OF A PHARMACEUTICAL AGENT

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Gilead Sciences, Inc.

A corporation organized and existing under the laws of Delaware

domiciled at
333 Lakeside Drive,
Foster City, California 94404
USA

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Joanna M Koziara
Joanna M. Koziara

Mark M. Menning

Reza Oliyai

TRASPASO

Los abajo firmados

1. Joanna M. Koziara
2. Mark M. Menning
3. Reza Oliyai
4. Robert G. Strickley
5. Richard Yu
6. Brian P. Kearney. 7. Anita A. Mathias

Domiciliado en

1. Foster City, California, Estados Unidos de América
2. Foster City, California, Estados Unidos de América.
3. Foster City, California, Estados Unidos de América
4. Foster City, California, Estados Unidos de América
5. Foster City, California, Estados Unidos de América
6. Foster City, California, Estados Unidos de América
7. "

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

EL USO DE PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA ELABORABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

Gilead Sciences, Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Delaware

domiciliada en

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

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Robert G. Strickley

Richard Yu

Brian P. Kearney

A Mathias

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Sandy Fong Hou*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of December 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 907268*
9. *Seal/Stamp:*

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☑ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–6 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 7th (Date) day of December (Month), 20 10 (Year), by

(1) Joanna M. Koziara (Name of Signer),

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

(and

(2) Robert G. Strickley (Name of Signer),

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

Signature _____ Signature of Notary Public

SANDY FONG HOU
Commission # 1901397
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 23, 2014

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.

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

© 2009 National Notary Association • NationalNotary.org • 1-800-US NOTARY (1-800-876-6827) Item #5910

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Sandy Fong Hou*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of December 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 907269*
9. *Seal/Stamp:*

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA EUREKA

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☑ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–6 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 13th (Date) day of December (Month), 20 10 (Year), by

(1) Mark M. Menning (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.)~~

SANDY FONG HOU
Commission # 1901397
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 23, 2014
NNA1

Signature _____
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.

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

© 2009 National Notary Association • NationalNotary.org • 1-800-US NOTARY (1-800-876-6827) Item #5910

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Sandy Fong Hou*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of December 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 907270*
9. *Seal/Stamp:*

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY A Lopez

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☑ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–6 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 10th (Date) day of December (Month), 20 10 (Year), by

(1) Reza Olizai (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 _____ (Signature of Notary Public)

SANDY FONG HOU
Commission # 1901397
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 23, 2014

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.

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

© 2009 National Notary Association • NationalNotary.org • 1-800-US NOTARY (1-800-876-6827)

Item #5910

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Sandy Fong Hou*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of December 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 907271*
9. *Seal/Stamp:*

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☑ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–6 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 7th (Date) day of December (Month), 20 10 (Year), by

(1) Richard Yu (Name of Signer),

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

(and

(2) Brian P. Kearney (Name of Signer),

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

Signature _____ (Signature of Notary Public)

SANDY FONG HOU
Commission # 1901397
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 23, 2014

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.

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

© 2009 National Notary Association • NationalNotary.org • 1-800-US NOTARY (1-800-876-6827) Item #5910

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Sandy Fong Hou*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of December 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 907272*
9. *Seal/Stamp:*

THE GREAT SEAL OF THE STATE OF CALIFORNIA
EUREKA

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☑ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–6 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 7th (Date) day of December (Month), 20 10 (Year), by

(1) Anita A. Mathias (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.)~~

SANDY FONG HOU
Commission # 1901397
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 23, 2014

Signature _____ (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.

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

© 2009 National Notary Association • NationalNotary.org • 1-800-US NOTARY (1-800-876-6827) Item #5910