



No. 13-130615-00012-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 15-205418-00000-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE
COMPRENDEN RILVIPIRINA HCL Y TENOFOVIR
DISOPROXIL FUMARATO”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 9/20**

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC. Y JANSSEN
R&D IRELAND.**

DOMICILIO **FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. Y CO
CORK, IRLANDA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **1 SEP 2015**

(FORMA P 10)



No. 13-130615-00012-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

No. 15-205418-00000-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 851DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión☒ División☐ Fusión

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

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒**GILEAD SCIENCES, INC. Y JANSSEN R&D IRELAND**

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 e Irlanda.	333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América. y Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, 999937, Irlanda.	Foster City y Co Cork
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
Fax		
6069701		

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

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

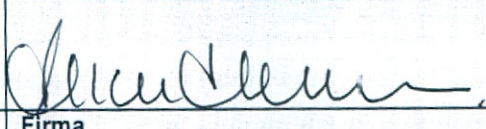
Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
No. Fax		
6069701		

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

4. Datos del Trámite		
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente No. _____ De: _____ A: _____	Expediente No. <u>13-130.615</u> No. Divisionales <u>1</u>	Expediente No. _____ Expediente No. _____

5. Comprobante de Pago No.	Fecha:
<u>15-0075479</u>	<u>Julio 7, 2015</u>

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0075479

Bogotá D.C., Julio 07 de 2015 - 10:37:53

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	702287600	07/07/2015	3.260.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-130615-00012-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-205418-00000-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

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

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

Julio 7 de 2015 - 10:37:57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0090692

Bogotá D.C., Agosto 19 de 2015 - 11:22:50

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	698959203	19/08/2015	4.428.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	384.000.00
				\$384.000.00

SON: **TRESCIENTOS OCHENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-130615-00012-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-205418-00000-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

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

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

, Agosto 19 de 2015 - 11:22:53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0075484

Bogotá D.C., Julio 07 de 2015 - 10:37:53

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	702287600	07/07/2015	3.260.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	288.000.00
				\$288.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-130615- -00012-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-205418- -00000-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

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

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

Julio 7 de 2015 - 10:37:57

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>5</u>
--	----------------------------------	------------------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código	2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:			
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA			
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:	
Expediente: <u>13-130615-12</u> <u>15-205418-0</u>		Solicitante / <i>Quejoso / Demandante / otros.</i>	
Prueba excluida: <u>cd</u>			
Nº. de Pruebas excluidas: <u>1</u>			
Fecha de emisión de la Prueba:			
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO			
Nº. de bloque:		Otras especificaciones:	
Nº. de rodante:			
Nº. de estante:			
Nº. de archivador:			
Nº. de entropaño:			
Nº. de gaveta:			
Nº. de caja:			
IMPORTANTE: - El material gráfico o especial que se encuentra dentro o anexo a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.			
Observaciones:		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro	
<u>El cd contiene 6 archivos</u> <u>en formato PDF procesados y</u> <u>cargados al sistema.</u>		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro	
<u>Andrés</u>		<u>relf</u>	

6



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-130615- -00012-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-205418- -00000-0000

Fecha: 2015-09-01 16:29:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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

COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE COMPRENDEN RILPIVIRINA HCL Y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona tabletas multicapa que contienen clorhidrato de rilpivirina, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato. Las tabletas son útiles para el tratamiento del VIH.

SECTOR: Sector Farmacéutico. Tabletetas que contienen clorhidrato de rilpivirina, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato para el tratamiento de VIH.

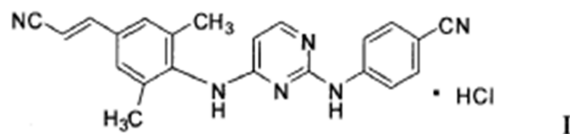
COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE COMPRENDEN RILPIVIRINA HCL Y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Prioridad de la Invención

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos Número 61/415,600 que fue presentada en Noviembre 19, 2010. El contenido completo de esta solicitud provisional es por lo presente incorporado aquí por referencia.

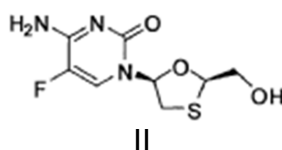
Antecedentes de la Invención

La rilpivirina HCl (RPV), un nuevo fármaco de investigación para el tratamiento de la infección por VIH, tiene la siguiente fórmula I:



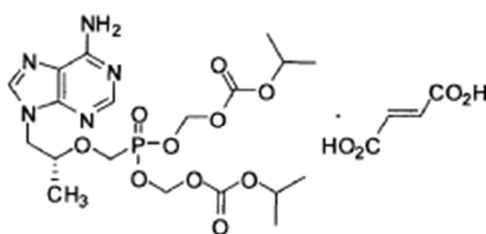
Es un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos de segunda generación (NNRTI, por sus siglas en inglés) con una vida media más larga y un mejor perfil de efectos secundarios comparado con otros NNRTI comerciales, incluyendo el efiravenz.

La emtricitabina (FTC) es un inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido que tiene la siguiente Fórmula II:



La emtricitabina está presente como ingrediente activo en cápsulas de EMTRIVA® (emtricitabina), tabletas de TRUVADA® (emtricitabina y tenofovir DF), y tabletas de ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina, y tenofovir DF), que se promociona para el tratamiento de la infección por VIH.

El tenofovir disoproxil fumarato (Tenofovir DF o TDF) es un inhibidor de la transcriptasa reversa que tiene la siguiente Fórmula III:



III

El tenofovir DF también está presente como ingrediente activo en tabletas de VIREAD® (tenofovir DF), tabletas de TRUVADA® (Emtricitabina y tenofovir DF), y tabletas de ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina, y tenofovir DF).

Una combinación de rilpivirina HCl, emtricitabina, y tenofovir DF está siendo investigada actualmente en estudios clínicos para el tratamiento del VIH (por ejemplo TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + emtricitabina en www.clinicaltrials.gov/ct2/show/-NCT00540449?term=TMC278&rank=10). En los estudios clínicos actuales esta combinación se administra como dos tabletas: una tableta que contiene rilpivirina HCl, y la segunda tableta que es el producto comercial TRUVADA® (Emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg).

Un producto de combinación de dosis fija que contiene rilpivirina HCl, emtricitabina, y tenofovir DF en una forma de dosis oral sólida sería deseable. Dicha combinación de dosis fija proporcionaría al paciente ventaja en la dosis para una sola administración diaria. Los estudios clínicos han demostrado altos niveles de cumplimiento y satisfacción con el tratamiento, con terapias simples antirretrovirales altamente activas una vez al día (HAART, por sus siglas en inglés) lo que resulta en una supresión duradera de ARN de VIH-1.

La publicación de la solicitud de patente internacional WO 2005/021001 discute un proceso de granulación co-húmedo para preparar una sola tableta que comprende rilpivirina HCl, emtricitabina, y tenofovir DF. Infortunadamente la estabilidad química del tenofovir DF se afecta en presencia de la rilpivirina HCl. Por consiguiente, la formulación proporcionada por el proceso de granulación co-húmedo discutido en WO 2005/021001 no es ideal para uso clínico humano.

Actualmente existe la necesidad de un producto de combinación de dosis fija que contenga rilpivirina HCl, emtricitabina, y tenofovir DF. Idealmente, el producto de combinación de dosis fija proporcionará estabilidad química apropiada a los ingredientes activos y será de un tamaño aceptable como una forma de dosis unitaria. Adicionalmente, sería beneficioso para la forma de dosis fija producir concentraciones en plasma humano de cada uno de los tres agentes que sean equivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administración de los agentes individuales.

Resumen de la Invención

El solicitante ha descubierto una formulación de multicapa sencilla de rilpivirina HCl, emtricitabina, y tenofovir DF que proporciona estabilidad química apropiada a los ingredientes activos así como concentraciones en plasma de los tres agentes que son equivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administración de cápsulas de Emtriva (emtricitabina 200 mg), tabletas de Viread (tenofovir DF 300 mg), y una tercera tableta que contiene rilpivirina HCl que actualmente está siendo evaluada en ensayos clínicos. Adicionalmente, las formulaciones de multicapa sencilla identificadas por el solicitante proporcionan una exposición similar al fármaco, según lo medido en el área bajo la curva de concentración de plasma (AUC, por sus siglas en inglés) cuando se dosifica con y sin alimento en comparación con la dosificación de los componentes individuales con alimento. Dosificar los componentes individuales sin alimento mostró un descenso en la exposición a rilpivirina (AUC) de 21% en comparación con la dosificación de componentes individuales con alimento. Tener una restricción de dosificación con alimento sólo puede complicar el régimen de dosis y comprometer el cumplimiento de la dosificación del paciente.

En concordancia, en una realización la invención proporciona una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde: a) la primera capa comprende rilpivirina HCl, b) la segunda capa comprende tenofovir DF; y c) la tableta comprende adicionalmente emtricitabina.

En una realización la invención proporciona un método para tratar la infección por VIH en un humano que comprende administrar al humano una tableta de la invención, en donde el AUC de rilpivirina lograda después de la administración al humano cuando se alimenta es de no más de

aproximadamente 25% mayor que el AUC de rilpivirina cuando se administra al humano cuando está en ayuno.

En una realización la invención proporciona un método para tratar la infección por VIH en un humano que comprende administrar al humano una tableta de la invención, en donde la $C_{\max}$ de rilpivirina lograda después de la administración al humano cuando se alimenta es de no más de aproximadamente 25% mayor que la $C_{\max}$ de rilpivirina lograda cuando se administra al humano cuando está en ayuno.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH, en donde el AUC de rilpivirina lograda después de la administración al humano cuando se alimenta es de no más de aproximadamente 25% mayor que el AUC de rilpivirina cuando se administra al humano cuando está en ayuno.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH, en donde la $C_{\max}$ de rilpivirina lograda después de la administración al humano cuando se alimenta es de no más de aproximadamente 25% mayor que la $C_{\max}$ de rilpivirina lograda cuando se administra al humano cuando está en ayuno.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

En una realización la invención proporciona el uso de una tableta as como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para preparar un medicamento para tratar la infección por VIH en un humano.

La invención también proporciona procesos descritos aquí para preparar tabletas de la invención así como mezclas novedosas de intermediarios que son útiles para preparar tabletas de la invención.

Las tabletas de la invención representan un avance en el desarrollo de terapia multi-fármacos para el tratamiento de infecciones virales tales como el VIH.

Breve Descripción de las Figuras

La FIG. 1. Ilustra una tableta de la invención

La FIG. 2. Ilustra una tableta de la invención

La FIG. 3. Ilustra una tableta de la invención

La FIG. 4. Es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de una tableta representativa de la invención que está descrita en el Ejemplo 1.

La FIG. 5. Es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de una tableta representativa de la invención que está descrita en el Ejemplo 2.

La FIG. 6. Es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de una tableta representativa de la invención que está descrita en el Ejemplo 3.

La FIG. 7. Ilustra el porcentaje total de degradación de TDF en el tiempo medido en el Ejemplo Comparativo 1.

La FIG. 8. Ilustra el porcentaje total de degradación de TDF en el tiempo medido en el Ejemplo Comparativo 4.

La FIG. 9. Ilustra el porcentaje de RPV disuelta como se midió en el Ejemplo 5.

Descripción Detallada

Como se usa aquí con respecto a los métodos de la invención, la administración a un humano cuando está "alimentado" significa administrar una tableta de la invención a un humano 5 minutos después de que el humano ha consumido una comida estándar de aproximadamente 300 a 600 calorías y aproximadamente 10 a aproximadamente 15 gramos de grasas.

Como se usa aquí con respecto a los métodos de la invención, la administración a un humano cuando "está en ayuno" incluye administrar una tableta de la invención a un humano que no ha consumido alimento en un período de tiempo de aproximadamente 8 horas antes de la administración de la tableta a aproximadamente 4 horas después de la administración de la tableta.

Como se usa aquí, cuando una tableta de la invención comprende una capa que está "sustancialmente libre" de un componente dado significa que menos del 5% del peso total del componente dado presente en la tableta se encuentra en esa capa. En una realización de la invención cuando una tableta de la invención comprende una capa que está "sustancialmente libre" de un componente dado significa que menos del 1% del peso total del componente dado presente en la tableta se encuentra en esa capa.

Los valores específicos listados más adelante para los rangos y los términos son únicamente para ilustrar; no excluyen otros valores.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la segunda capa comprende la emtricitabina.

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende 27.5 ± 1.4 mg de rilpivirina HCl.

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende 200 ± 10.0 mg de emtricitabina.

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende 300 ± 15.0 mg de tenofovir DF.

En una realización de la invención la primera capa comprende adicionalmente uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, o lubricantes.

En una realización de la invención el peso total de la primera capa en la tableta de la invención es 275 ± 75 mg.

En una realización de la invención el peso total de la primera capa en la tableta de la invención es mayor a 225 mg.

En una realización de la invención el peso total de la primera capa en la tableta de la invención es 275 ± 50 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende lactosa monohidrato, povidona, croscarmelosa de sodio, polisorbato 20, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende un agente alcalinizador. En una realización de la invención el agente alcalinizador se selecciona de croscarmelosa de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (p. ejm. tales como hidróxido de

sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalino térreos (p. ejm. hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio), hidróxido de aluminio, dihidroaluminio, carbonato de sodio, sulfato hidróxido de magnesio y aluminio, carbonato de magnesio hidróxido de aluminio, hidróxidos de amonio, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, piperazina, acetato de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, maleato de sodio y succinato de sodio y mezclas de los mismos.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende croscarmelosa de sodio, y polisorbato 20.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende lactosa monohidrato, povidona, croscarmelosa de sodio, polisorbato 20, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la segunda capa comprende celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la segunda capa comprende lactosa monohidrato, almidón pre-gelatinizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa está en contacto con la segunda capa.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención que comprende adicionalmente una tercera capa que está en medio y que separa la primera capa y la segunda capa. En una realización la tercera capa comprende lactosa monohidrato, o celulosa microcristalina, o una mezcla de los mismos.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa es un recubrimiento de película que cubre la segunda capa.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa es un recubrimiento de película polimérico que cubre completamente la segunda capa.

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende adicionalmente un recubrimiento de película. En una realización el recubrimiento de película comprende 34 ± 12 mg de Opadry II Púrpura 33G100000.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde al menos aproximadamente 5.4 de porcentaje en peso de la primera capa es croscarmelosa de sodio y al menos aproximadamente 63.3 de porcentaje en peso de la primera capa es lactosa monohidrato.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde menos de aproximadamente 12.2 de porcentaje en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde menos de aproximadamente 12 de porcentaje en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 230 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 240 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 250 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 260 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 270 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 280 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 290 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 300 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 230 mg y es menos de aproximadamente 325 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 300 mg y es menos de aproximadamente 325 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 290 mg y es menos de aproximadamente 310 mg.

En una realización la invención proporciona una tableta preparada como se describe aquí.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	27.5 ± 1.4
Celulosa microcristalina	60.0 ± 3
Polisorbato 20	0.4 ± 0.02
Croscarmelosa de sodio	16.1 ± 0.8

Y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir DF	300 ± 15
Celulosa microcristalina	150 ± 7.5
Croscarmelosa de sodio	60 ± 3

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	9.2	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	20.0	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	63.3	16.5	189.8
Povidona	1.1	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.1	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	5.4	1.4	16.1
Estearato de magnesio	1.0	0.3	3.0

y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	23.5	17.4	200.0
Tenofovir DF	35.3	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	17.6	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	9.4	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	5.9	4.3	50.0

Croscarmelosa de sodio	7.1	5.2	60.0
Estearato de magnesio	1.2	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende una primera capa que comprende:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	9.2	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	20.0	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	63.3	16.5	189.8
Povidona	1.1	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.1	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	5.4	1.4	16.1
Estearato de magnesio	1.0	0.3	3.0

una segunda capa que comprende:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	23.5	17.4	200.0
Tenofovir DF	35.3	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	17.6	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	9.4	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	5.9	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	7.1	5.2	60.0
Estearato de magnesio	1.2	0.9	10.0

y una tercera capa que está en medio y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende 150 ± 8.0 mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa consiste en:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	9.2	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	20.0	5.2	60.0

Lactosa monohidrato	63.3	16.5	189.8
Povidona	1.1	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.1	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	5.4	1.4	16.1
Estearato de magnesio	1.0	0.3	3.0

y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	23.5	17.4	200.0
Tenofovir DF	35.3	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	17.6	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	9.4	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	5.9	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	7.1	5.2	60.0
Estearato de magnesio	1.2	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	9.2	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	20.0	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	63.3	16.5	189.8
Povidona	1.1	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.1	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	5.4	1.4	16.1
Estearato de magnesio	1.0	0.3	3.0

una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	23.5	17.4	200.0
Tenofovir DF	35.3	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	17.6	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	9.4	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	5.9	4.3	50.0

Croscarmelosa de sodio	7.1	5.2	60.0
Estearato de magnesio	1.2	0.9	10.0

y una tercera capa que está en medio y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende 150 ± 8.0 mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa es un recubrimiento de película que cubre la segunda capa y en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg derilpivirina HCl; y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	23.5	17.4	200.0
Tenofovir DF	35.3	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	17.6	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	9.4	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	5.9	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	7.1	5.2	60.0 y
Estearato de magnesio	1.2	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa es un recubrimiento de película que cubre la segunda capa y en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de Rilpivirina HCl; y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Capa (%p/p)	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	23.5	17.4	200.0
Tenofovir DF	35.3	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	17.6	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	9.4	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	5.9	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	7.1	5.2	60.0
Estearato de magnesio	1.2	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa comprende:

Ingrediente	%p/p	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	16.5	189.8
Povidona	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	1.4	16.1
Estearato de magnesio	0.3	3.0

y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	17.4	200.0
Tenofovir DF	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	5.2	60.0
Estearato de magnesio	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende una primera capa que comprende:

Ingrediente	%p/p	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	16.5	189.8
Povidona	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	1.4	16.1
Estearato de magnesio	0.3	3.0

Una segunda capa que comprende:

Ingrediente	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	17.4	200.0
Tenofovir DF	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	5.2	60.0
Estearato de magnesio	0.9	10.0

y una tercera capa que está en medio y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende 150 ± 8.0 mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa consiste en:

Ingrediente	%p/p	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	16.5	189.8
Povidona	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	1.4	16.1
Estearato de magnesio	0.3	3.0

y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	17.4	200.0
Tenofovir DF	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	5.2	60.0
Estearato de magnesio	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	%p/p	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	2.4	27.5
Celulosa microcristalina	5.2	60.0
Lactosa monohidrato	16.5	189.8
Povidona	0.3	3.3
Polisorbato 20	0.03	0.4
Croscarmelosa de sodio	1.4	16.1
Estearato de magnesio	0.3	3.0

una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	17.4	200.0
Tenofovir DF	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	5.2	60.0
Estearato de magnesio	0.9	10.0

y una tercera capa que está en medio y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende 150 ± 8.0 mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa es un recubrimiento de película que cubre la segunda capa y en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de rilpivirina HCl; y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	17.4	200.0
Tenofovir DF	26.1	300.0

Celulosa microcristalina	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	5.2	60.0 y
Estearato de magnesio	0.9	10.0

En una realización la invención proporciona una tableta de la invención en donde la primera capa es un recubrimiento de película que cubre la segunda capa y en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de rilpivirina HCl; y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Tableta Total (%p/p)	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	17.4	200.0
Tenofovir DF	26.1	300.0
Celulosa microcristalina	13.0	150.0
Lactosa monohidrato	7.0	80.0
Almidón pre-gelatinizado	4.3	50.0
Croscarmelosa de sodio	5.2	60.0 y
Estearato de magnesio	0.9	10.0

Las tabletas de la invención pueden incluir uno o más portadores aceptables. El(los) portador(es) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos al receptor de los mismos. Como se usa aquí el término portador incluye excipientes, deslizantes, agentes de relleno, aglutinantes, lubricante, diluyentes, preservantes, tensoactivos, agentes de dispersión y similares. Por ejemplo, ver el Manual de Excipientes Farmacéuticos (APhA Publications, Washington, DC), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. El término portador también incluye agentes tales como agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes de conservación. Adicionalmente, estos términos incluyen los valores mencionados aquí así como los valores de acuerdo con la práctica ordinaria.

Las tabletas de la invención también pueden comprender un recubrimiento de película que cubre una porción o toda la tableta. Los recubrimientos de película son conocidos en el arte y pueden estar compuestos de materiales poliméricos hidrofílicos, pero no están limitados a, materiales

polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), poli(vinilalcohol-co-etilenglicol) y otros polímeros solubles en agua. Aunque el material soluble en agua incluido en el recubrimiento de película de la presente invención puede incluir un solo material polimérico, también se puede formar utilizando una mezcla de más de un polímero. En una realización de la invención, el recubrimiento de película comprende Opadry II Púrpura 33G100000, que está disponible en Colorcon.

Las tabletas de la invención se pueden presentar de convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Ciencias Farmacéuticas de Remington (Mack Publishing Co., Easton, PA), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Dichos métodos incluyen el paso de asociar el(los) ingrediente(s) activo(s) con el portador lo que constituye uno o más ingredientes accesorios.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeamiento, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, tensoactivo o agente de dispersión. Las tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina apropiada una mezcla del ingrediente activo pulverizado con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden estar opcionalmente recubiertas, por ejemplo con un recubrimiento de película polimérico que puede comprender opcionalmente un compuesto de Fórmula I.

La Figura 1 muestra una sección transversal de una tableta (101) de la invención. La tableta incluye una primera capa (103) que comprende rilpivirina HCl. La tableta también incluye una segunda capa (105) que comprende tenofovir DF. La primera y la segunda capa cada una pueden comprender adicionalmente emtricitabina.

La Figura 2 muestra una sección transversal de una tableta (101) de la invención. La tableta incluye una primera capa (103) que comprende rilpivirina HCl. La tableta también incluye una segunda capa (105) que comprende

tenofovir DF y una tercera capa (107) que es inerte. La primera y la segunda capa cada una pueden comprender adicionalmente emtricitabina.

La Figura 3 muestra una sección transversal de una tableta (101) de la invención. La tableta incluye una primera capa (109) que comprende rilpivirina HCl y una segunda capa (105) que comprende tenofovir DF y emtricitabina, en donde la primera capa (109) es un recubrimiento que cubre la segunda capa (105).

Ejemplos Comparativos

Ejemplo Comparativo 1. Preparación y Evaluación de la Estabilidad de la Formulación de Granulación Co-húmeda de FTC, RPV y TDF

Se utilizó un proceso de granulación co-húmeda sencillo para formular FTC, RPV y TDF, con base en la composición de la formulación de TRUVADA ® (emtricitibina 200 mg / tenofovir DF 300 mg) y la formulación en fase clínica 3 de RPV. Dado que un proceso de granulación co-húmedo tiene el beneficio de facilidad de fabricación, es frecuentemente la primera opción de aproximación al desarrollo de productos de FDC. La baja dosis de RPV y el uso de excipientes comunes en VIREAD® (tenofovir DF), TRUVADA ® (emtricitibina 200 mg / tenofovir DF 300 mg), y EMTRTVA® (emtricitibina) hacen que FTC/RPV/TDF sea tratable para un proceso de granulación húmeda de capa sencilla. Un reto fue mantener la estabilidad de TDF en presencia de un tensoactivo.

Los parámetros de composiciones y procesamiento de las formulaciones de granulación co-húmeda evaluados se resumen en la Tabla CE1.1 y CE 1.2, respectivamente. La granulación húmeda fue llevada a cabo en presencia y ausencia de tensoactivos no iónicos (poloxámero 188 y polisorbato 20).

Tabla CE1.1

	% w/w				
	3639-182	3639-183	3866-1	3866-2	3866-22
Ingredientes Intragranulares					
Rilpivirina HCl	3.6	3.6	3.6	3.6	2.75

Emtricitabina	26.3	26.3	26.3	26.3	20.0
Tenofovir disoproxil fumarato	39.5	39.5	39.5	39.5	30.0
Celulosa microcristalina, NF(102)	14.2	22.2	22.2	22.6	15.0
Polisorbato 20	0.4	0.4			
Poloxámero 188			0.4		
Hidroxipropil celulosa		2.0	2.0	2.0	
Croscarmelosa de sodio, NF	2.5	2.5	2.5	2.5	3.0
Lactosa monohidrato (DCL-11)	5.0				
Lactosa monohidrato, NF, 310 Regular/molido					8.0
Almidón pregelatinizado, NF	5.0				5.0
Ingredientes					
Extragranulares					
Celulosa microcristalina, NF(102)					12.25
Croscarmelosa de sodio, NF	2.5	2.5	2.5	2.5	3.0
Estearato de magnesio, NF	1.0	1.00	1.00	1.0	1.0
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Peso total de Tableta	760 mg	760 mg	760 mg	760 mg	1000 mg

Tabla CE1.2

Número de lote	Tamaño de partida (g)	Cantidad intragranular	Agua para granulación		Tiempo de adición de agua	Masa húmeda	Tamaño de partícula medio geométrico	LOD ¹ (%)
			(g)	(%)				
3639-182	800	772	277.5	36	8:30	1	169	0.74
3639-183	800	772	277.6	38	7:49	1	187	0.56
3866-1	800	772	275.	36	8:27	1	226	0.4

¹ LOD: pérdidas por secado, por sus siglas en inglés.

			0					9
3866-2	800	772	275.	36	8:00	1	204	0.5
			0					6
3866-	800	670	175.	41	5:19	0	207	0.9
22			0					6

Las tabletas no recubiertas se empacaron con 3g de desecante gel de sílice en cámaras de estabilidad de 50°C y 40°C/75% RH (humedad relativa, por sus siglas en inglés) para fatigar las muestras de tableta y acelerar la tasa de degradación para dar una indicación de estabilidad a más largo plazo de la tableta a condiciones ambiente (25°C/60% RH). Los estudios de preformulación han mostrado que el TDF sufre hidrólisis en solución acuosa y en menor grado en estado sólido después de la exposición a humedad y calor. Los productos de degradación son mono-POC PMPA, isopropanol, dióxido de carbono, y formaldehído. La tasa y la extensión de degradación de TDF en las formulaciones de granulación co-húmeda fue significativamente más alta que en tabletas de TRUVADA® comercial (emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg). Las impurezas totales relacionadas con TDF y los productos de degradación aumentaron a más del 4% después de dos semanas a 50°C. Varios intentos por mejorar la estabilidad química del TDF en las formulaciones de granulación co-húmeda mediante remoción del tensoactivo o incrementando las concentraciones de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado fallaron en mejorar la estabilidad de la formulación. Estos resultados demuestran que un proceso de granulación co-húmeda no es ideal para uso clínico humano. Los datos de estabilidad a 50°C se resumen en la Figura 7. Todas las formulaciones muestran una tasa de degradación de TDF mucho mayor que en las tabletas de TRUVADA® (emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg).

Como se ilustra más adelante en el Ejemplo 6 las tabletas representativas de la invención superan el problema de estabilidad reducida de TDF presente en la formulación co-húmeda anterior.

Ejemplo Comparativo 2. Preparación de la Formulación 1

La Formulación 1 se fabricó mezclando FTC, RPV, y TDF juntos con excipientes, luego granulándolos juntos en seco utilizando un proceso de granulación seca, que utiliza un compactador de rollo y un molino. Los gránulos se mezclaron con excipientes extra-granulares y se comprimieron en núcleos

de tabletas, que luego fueron recubiertos por una película. Los parámetros de la composición para la formulación de granulación co-húmeda (Formulación 1) se resumen en la Tabla CE2.1.

Tabla CE2.1

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas de FTC/RPV7TDF (mg/tableta)
Emtricitabina	200.0
Clorhidrato de rilpivirina	27.5 ^a
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300.0 ^b
Celulosa microcristalina	218.4
Croscarmelosa de sodio	85.0
Estearato de magnesio	19.1
Peso del núcleo de la tableta	850.0
<u>Componentes del recubrimiento de película</u>	
Opadry II Púrpura 33G100000	25.5
Peso Total de la Tableta	875.5

a Equivalente a 25.0 mg de base libre de Rilpivirina

b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil

Ejemplo Comparativo 3. Preparación de la Formulación 2

La Formulación 2 se preparó utilizando dos procesos de granulación separados en donde la Rilpivirina HCl se granuló en húmedo mediante un proceso de granulación de lecho fluido y la emtricitabina y el tenofovir DF se co-granularon en un proceso de granulación húmeda de alta velocidad. Esta formulación se diseñó para utilizar la formulación intragranular de Rilpivirina HCl y el proceso de granulación de lecho fluido utilizado para preparar la tableta RPV que ahora está siendo evaluada en ensayos clínicos de fase 3. La mezcla en polvo de emtricitabina/tenofovir DF se produjo utilizando el proceso y la composición intragranular utilizado en la fabricación de TRUVADA ® (emtricitibina 200 mg / tenofovir DF 300 mg). Entonces las dos granulaciones se mezclaron juntas con lubricante, se comprimieron en una tableta de una sola capa, y luego se recubrieron con película. Los parámetros de composición de la Formulación 2 se resumen en la Tabla CE3.1.

Tabla CE3.1

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas
-------------	--------------------------------

de FTC/RPV7TDF (mg/tableta)	
Emtricitabina	200.0
Clorhidrato de rilpivirina	27.5 ^a
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300.0 ^b
Celulosa microcristalina	212.7
Lactosa monohidrato	135.1
Povidona	3.3
Almidón pregelatinizado	50.0
Polisorbato 20	0.4
Croscarmelosa de sodio	61.1
Estearato de magnesio	10.1
Peso del núcleo de la tableta	1000.0
<u>Componentes del recubrimiento de película</u>	
Opadry II Púrpura 33G100000	30.0
Peso Total de la Tableta	1030.0

a Equivalente a 25.0 mg de base libre de Rilpivirina

b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil

Ejemplo Comparativo 4. Estabilidad de la Formulación 1 y de la Formulación 2

La identidad y las fuerzas de los APIs (ingredientes farmacéuticos activos, por sus siglas en inglés) y los productos de degradación se determinaron utilizando un método de HPLC, que empleó una columna C-12 de 4.6 x 250-mm (tamaño de partícula de 4µm) para la separación cromatográfica mediante cromatografía en fase reversa utilizando una fase móvil que consiste en un amortiguador de acetato de amonio y acetonitrilo con un gradiente de elución de cerca de aproximadamente 60 minutos. Las muestras compuestas de 10 tabletas se disolvieron y se diluyeron a concentraciones finales de aproximadamente 0.08 mg/mL de RPV, 0.64 mg/mL de FTC, y 0.96 mg/mL de TDF con una solución 4:3:3 amortiguador fosfato pH 3:acetonitrilo:metanol. La fuerza y el contenido del producto de degradación de FTC, RPV, y TDF se determinaron mediante HPLC utilizando normalización de área y estándares externos de referencia a una longitud de onda de 262 nm. Los datos de estabilidad para 30 tabletas contadas almacenadas a 40°C/75% RH en botellas selladas de inducción que contienen 3g de desecante gel de sílice se resumen en la Figura 8.

En el Ejemplo Comparativo 5 más adelante se evaluaron las biodisponibilidades de la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 de los Ejemplos Comparativos 2 y 3.Las Formulasiones 1 y 2 fallaron en demostrar bioequivalencia para rilpivirina con un 1rea bajo la curva (AUC, por sus siglas en ingl3s) y niveles de C_{max} significativamente mayores que los obtenidos con la tableta de rilpivirina que ahora est1 siendo evaluada en ensayos cl3nicos. En concordancia, la concentraci3n de rilpivirina en plasma humano producida por la Formulaci3n 1 y por la Formulaci3n 2 no es equivalente a la concentraci3n de rilpivirina en plasma producida en los ensayos cl3nicos actuales. Una tableta representativa de la invenci3n s3 demostr3 la propiedad ben3fica de proporcionar una concentraci3n en plasma de rilpivirina que es equivalente al nivel en plasma producido en los ensayos cl3nicos actuales (Ver Ejemplo 5 m1s adelante).

Ejemplo Comparativo 5. Biodisponibilidad de la Formulaci3n 1 y de la Formulaci3n 2

Se llev3 a cabo un estudio cl3nico para evaluar la biodisponibilidad y la bioequivalencia de las Formulasiones 1 y 2 relativo a la co-administraci3n de los componentes individuales, con todos los tratamientos administrados en el estado alimentado. Las Formulasiones 1 y 2 fallaron en demostrar bioequivalencia para rilpivirina con un 1rea bajo la curva (AUC)y niveles de C_{max} significativamente mayores que los obtenidos con la tableta de rilpivirina que ahora est1 siendo evaluada en ensayos cl3nicos de Fase 3. En contraste, el AUC y los niveles C_{max} tanto de la emtricitabina como del tenofovir fueron bioequivalentes a las formulasiones comerciales de EMTRTVA® (Emtracitabina) y VIREAD® (tenofovir DF), respectivamente. Los niveles significativamente altos de exposici3n a rilpivirina observados de las Formulasiones 1 y 2 en el estudio de bioequivalencia se pueden deber a las interacciones fisicoqu3micas directas entre Rilpivirina HCl y ya sea emtricitabina o tenofovir DF. Estos resultados sugieren que la formulaci3n y el proceso de fabricaci3n requirieron modificaciones significativas para lograr las exposiciones a rilpivirina deseadas.

Par1metro PK RPV	Prueba	Referencia	%GMR (90% CI)
Formulaci3n 1			
C _{max}	166 (25%)	109(28%)	154 (147, 161)
AUC _{1ltima}	3685 (22%)	2742(29%)	136 (130, 143)

AUF _{inf}	4005 (23%)	3021(32%)	135 (129, 142)
Formulación 2			
C _{max}	163 (24%)	109(28%)	151 (144, 158)
AUC _{última}	3659 (24%)	2742 (29%)	135 (129,141)
AUF _{inf}	3983 (24%)	3021(32%)	134 (128, 141)

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

La invención será ilustrada ahora mediante los siguientes Ejemplos no-limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de una Tableta Bicapa Representativa de la Invención

En una realización de la invención el proceso de fabricación se puede dividir en múltiples segmentos: granulación de lecho fluido y secado de Rilpivirina HCl, granulación húmeda de alta velocidad de emtricitabina y tenofovir DF, molido y mezcla de cada granulación, formación de tabletas bicapa, recubrimiento de película de las tabletas a granel, y empaque. El proceso por pasos se detalla más adelante. Para ajustar las capacidades del equipo, el producto en proceso se debe granular y secar en porciones múltiples, que luego se combinan antes de los pasos finales de molido y mezcla. Como se ilustra en la figura 4, una tableta representativa de la invención se puede preparar como sigue.

Granulación en lecho fluido de Rilpivirina HCl

- 1) Pesar la rilpivirina HCl y los excipientes (lactosa monohidrato y croscarmelosa de sodio. Corregir el peso de Rilpivirina HCl con base en el factor de contenido del fármaco, con una reducción concomitante en el peso de lactosa monohidrato.

- 2) Pesar agua purificada, polisorbato 20, y povidona. Mezclar en 2 pasos en un recipiente de acero inoxidable para formar el fluido aglutinante de granulación. Primero, adicionar povidona, adicionar luego polisorbato 20 y mezclar hasta que se disuelva completamente.

3) Adicionar Rilpivirina HCl, lactosa monohidrato, y croscarmelosa de sodio al granulador/secador de lecho fluido y fluidizar el lecho para pre-mezclar los componentes.

4) Asperjar la totalidad del volumen de la solución de aglutinante mientras se mantiene la fluidización del lecho en polvo.

5) Después de la adición de la solución, secar los gránulos en el granulador/secador de lecho fluido a un contenido de humedad apropiado según lo determinado por pérdidas por secado (LOD, por sus siglas en inglés).

Molido y Mezclado de la Mezcla de Rilpivirina

6) Transferir la granulación seca para reducción del tamaño de partícula.

7) Adicionar los gránulos secos, molidos así como la lactosa monohidrato extragranular, celulosa microcristalina, y croscarmelosa de sodio y mezclar en un mezclador.

8) Adicionar estearato de magnesio extragranular y mezclar.

Granulación Húmeda de emtricitabina/Tenofovir DF

9) Pesar emtricitabina, tenofovir DF, y excipientes (almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio). Corregir el peso de tenofovir DF y emtricitabina con base en el factor de contenido del fármaco y de forma correspondiente, ajustar peso de lactosa monohidrato.

10) Adicionar Emtricitabina, tenofovir DF, y los excipientes intragranulares (almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, y lactosa monohidrato) al mezclador/granulador de alta velocidad y mezclar con el impulsor ajustado a baja velocidad.

11) Adicionar agua a la mezcla seca mientras se mezcla con el impulsor (mezclador) y el granulador (troceador) para formar la granulación húmeda. Después de la adición de agua, concentrar en húmedo para completar la formación del gránulo.

12) Moler el material granulado húmedo.

Secado en Lecho Fluido

13) Transferir la granulación húmeda al secador de lecho fluido y secar los gránulos a un contenido de humedad apropiado según lo determinado por pérdidas por secado (LOD).

Molido y Mezclado de la Mezcla emtricitabina/Tenofovir DF

14) Transferir los gránulos secos y el excipiente extragranular (croscarmelosa de sodio) a través de un molino para reducción del tamaño de partícula.

15) Mezclar la mezcla.

16) Adicionar estearato de magnesio a la mezcla y mezclar.

Formación de la tableta

17) Comprimir la mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir DF seguidos por la mezcla en polvo final de rilpivirina para dirigir el peso y la dureza en una prensa de tabletas bicapa.

Recubrimiento de película

18) Recubrir con película los núcleos de tabletas no recubiertos con una suspensión acuosa de Opadry II Púrpura 33G100000 para lograr la ganancia en peso objetivo.

Ejemplo 2. Síntesis de una Tableta Tricapa Representativa de la invención

En una realización de la invención la fabricación se puede dividir en múltiples segmentos: granulación en lecho fluido y secado de Rilpivirina HCl, granulación húmeda de alta velocidad de emtricitabina y tenofovir DF, molido y mezcla de cada granulación, formación de tableta tricapa, recubrimiento de película de las tabletas a granel, y empaque. El procedimiento por pasos se detalla más adelante. Para ajustar las capacidades del equipo, el producto en proceso se debe granular y secar en porciones múltiples, que luego se combinan antes de los pasos finales de molido y mezcla. Como se ilustra en la figura 5, una tableta representativa de la invención se puede preparar como sigue.

Granulación en lecho fluido de Rilpivirina HCl

1) Pesar rilpivirina HCl y los excipientes (lactosa monohidrato y croscarmelosa de sodio). Corregir el peso de Rilpivirina HCl con base en el factor de contenido del fármaco, con una reducción concomitante en el peso de lactosa monohidrato.

2) Pesar agua purificada, polisorbato 20, y povidona. Mezclar en 2 pasos en un recipiente de acero inoxidable para formar el fluido aglutinante de la granulación. Primero, adicionar povidona, adicionar luego polisorbato 20 y mezclar hasta que se disuelva completamente.

3) Adicionar Rilpivirina HCl, lactosa monohidrato, y croscarmelosa de sodio al granulador/secador de lecho fluido y fluidizar el lecho para pre-mezclar los componentes.

4) Asperjar la totalidad del volumen de la solución de aglutinante mientras se mantiene la fluidización del lecho en polvo para asegurar crecimiento uniforme del gránulo.

5) Después de la adición de la solución, secar los gránulos en el granulador/secador de lecho fluido a un contenido de humedad apropiado según lo determinado por pérdidas por secado (LOD)

Molido y Mezclado de la Mezcla de Rilpivirina

6) Transferir la granulación seca a través de un molino para reducción del tamaño de partícula.

7) Adicionar los gránulos secos, molidos así como la lactosa monohidrato extragranular, celulosa microcristalina, y croscarmelosa de sodio y mezclar en un mezclador.

8) Adicionar estearato de magnesio extragranular y mezclar.

Granulación Húmeda de emtricitabina/Tenofovir DF

9) Pesar emtricitabina, tenofovir DF, y excipientes (almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio). Corregir el peso de tenofovir DF y

emtricitabina con base en el factor de contenido del fármaco y de forma correspondiente, ajustar peso de lactosa monohidrato.

10) Adicionar Emtricitabina, tenofovir DF, y los excipientes intragranulares (almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, y lactosa monohidrato) al mezclador/granulador de alta velocidad y mezclar con el impulsor ajustado a baja velocidad.

11) Adicionar agua a la mezcla seca mientras se mezcla con el impulsor (mezclador) y el granulador (troceador) para formar la granulación húmeda. Después de la adición de agua, concentrar en húmedo para completar la formación del gránulo.

12) Moler el material granulado húmedo.

Secado en Lecho Fluido

13) Transferir la granulación húmeda al secador de lecho fluido y secar los gránulos a un contenido de humedad apropiado según lo determinado por pérdidas por secado (LOD).

Molido y Mezclado de la Mezcla emtricitabina/Tenofovir DF

14) Transferir los gránulos secos y el excipiente extragranular (croscarmelosa de sodio) a través de un molino para reducción del tamaño de partícula.

15) Mezclar la mezcla.

16) Adicionar estearato de magnesio a la mezcla y mezclar.

Formación de la tableta

17) Comprimir la mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir DF seguidos por la mezcla en polvo final de rilpivirina para dirigir el peso y la dureza en una prensa de tabletas tricapa con lactosa monohidrato o celulosa microcristalina como capa media.

Recubrimiento de película

18) Recubrir con película los núcleos de tabletas no recubiertos con una suspensión acuosa de Opadry II Púrpura 33G100000 para lograr la ganancia en peso objetivo.

Ejemplo 3. Síntesis de una Tableta Bicapa Representativa de la Invención

Para ajustar las capacidades del equipo, el producto en proceso se debe granular y secar en porciones múltiples, que luego se combinan antes de los pasos finales de molido y mezcla. Como se ilustra en la figura 6, una tableta representativa de la invención se puede preparar como sigue.

Granulación Húmeda de emtricitabina/Tenofovir DF

1) Pesar Emtricitabina, tenofovir DF, y excipientes (almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio). Corregir el peso de tenofovir DF y emtricitabina con base en el factor de contenido del fármaco y de forma correspondiente, ajustar peso de lactosa monohidrato.

2) Adicionar Emtricitabina, tenofovir DF, y los excipientes intragranulares (almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, y lactosa monohidrato) al mezclador/granulador de alta velocidad y mezclar con el impulsor ajustado a baja velocidad).

3) Adicionar agua a la mezcla seca mientras se mezcla con el impulsor (mezclador) y el granulador (troceador) para formar la granulación húmeda. Después de la adición de agua, Después de la adición de agua, concentrar en húmedo para completar la formación del gránulo.

4) Moler el material granulado húmedo.

Secado en lecho fluido

5) Transferir la granulación húmeda al secador de lecho fluido y secar los gránulos a un contenido de humedad apropiado según lo determinado por pérdidas por secado (LOD).

Molido y Mezclado de la Mezcla emtricitabina/Tenofovir DF

6) Transferir los gránulos secos y el excipiente extragranular (croscarmelosa de sodio) a través de un molino para reducción del tamaño de partícula.

7) Mezclar la mezcla.

8) Adicionar estearato de magnesio a la mezcla y mezclar..

Formación de tableta

9) Comprimir el polvo final de emtricitabina/tenofovir DF para dirigir el peso y la dureza en una prensa de tabletas de una sola capa.

Recubrimiento de película de RPV

10) Preparar una solución o suspensión de RPV en un solvente orgánico o medio acuoso. La solución o suspensión puede contener excipientes adicionales tales como povidona, polietilenglicol, hipromelosa, lactosa monohidrato, y/o un agente humectante para colaborar en la adhesión de II recubrimiento de película a la superficie de la tableta.

11) Recubrir con película los núcleos de tabletas no recubiertos con la solución/suspensión de polímero y Rilpivirina HCl para lograr la ganancia de peso objetivo por potencia.

Ejemplo 4. Preparación de Tabletas Representativas de la invención

Se investigaron formulaciones bicapa donde una capa contenía rilpivirina HCl (designada de aquí en adelante como la capa de rilpivirina) y la otra capa contenía emtricitabina y tenofovir DF. Esta aproximación se utilizó para minimizar cualquier tipo de interacciones fisicoquímicas potenciales entre la rilpivirina HCl y la emtricitabina y el tenofovir DF. La aproximación de la formulación bicapa formulación involucraba dos procesos separados de granulación en donde la rilpivirina HCl se granuló en húmedo utilizando un proceso de granulación en lecho fluido y la emtricitabina y el tenofovir DF se co-granularon utilizando un proceso de granulación húmeda de alta velocidad. Las dos granulaciones se separaron físicamente comprimiendo las dos mezclas en una tableta bicapa (Formulaciones 3 y 4). Las composiciones cuantitativas para las Formulaciones 3 y 4 se listan en la Tabla 4.1 y la Tabla 4.2 respectivamente. Mientras que las Formulaciones 3 y 4 utilizaron el mismo proceso de fabricación, la composición de la formulación de la granulación de

rilpivirina HCl en cada una de las formulaciones difirió en la proporción relativa de los excipientes utilizados.

Tabla 4.1. Composición Cuantitativa de las Tabletas de la Formulación 3

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas de FTC/RPV/TDF (mg/tableta)
Capa de RPV	
Rilpivirina HCl	27.5 ^a
Celulosa microcristalina	60.0
Lactosa monohidrato	189.8
Povidona	3.3
Polisorbato 20	0.4
Croscarmelosa de sodio	16.1
Estearato de magnesio	3.0
Peso total de la capa	300.0
Capa FTC/TDF	
Emtricitabina	200.0
Tenofovir DF	300.0 ^b
Celulosa microcristalina	150.0
Lactosa monohidrato	80.0
Almidón pregelatinizado	50.0
Croscarmelosa de sodio	60.0
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la capa	850.0
<u>Componentes del recubrimiento de película</u>	
Opadry II Púrpura 33G100000	34.5
Peso total de la tableta	1184.5

a Equivalente a 25.0 mg de base libre de Rilpivirina

b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil

Tabla 4.2. Composición Cuantitativa de las Tabletas de la Formulación 4

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas de FTC/RPV/TDF (mg/tableta)
Capa de RPV	
Rilpivirina HCl	27.5 ^a
Celulosa microcristalina	45.0
Lactosa monohidrato	134.3

Povidona	3.3
Polisorbato 20	0.4
Croscarmelosa de sodio	12.4
Estearato de magnesio	2.3
Peso total de la capa	225.0
Capa FTC/TDF	
Emtricitabina	200.0
Tenofovir DF	300.0 ^b
Celulosa microcristalina	150.0
Lactosa monohidrato	80.0
Almidón pregelatinizado	50.0
Croscarmelosa de sodio	60.0
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la capa	850.0
<u>Componentes del recubrimiento de película</u>	
Opadry II Púrpura 33G100000	32.3
Peso total de la tableta	1107.3

a Equivalente a 25.0 mg de base libre de Rilpivirina

b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil

Las Formulaciones 3 y 4 se diseñaron para minimizar las diferencias en la formulación y en el proceso de fabricación entre las tabletas de combinación de dosis fija y la formulación actualmente en ensayos clínicos mediante el uso de la formulación de RPV intragranular existente y el proceso de granulación en lecho fluido. Adicionalmente, la Rilpivirina HCl se separó de la emtricitabina y el tenofovir DF. Esto se logró a través de un proceso de compresión bicapa para producir las tabletas. La mezcla en polvo emtricitabina/tenofovir DF se produjo mediante el mismo proceso de fabricación y utilizando la misma composición intragranular para TRUVADA ® (emtricitibina 200 mg / tenofovir DF 300 mg). La disparidad en el peso entre las capas de rilpivirina y emtricitabina/tenofovir DF requirió dilución de la granulación de rilpivirina HCl para asegurar un proceso robusto de fabricación de la tableta. Los pesos de las capas en las Formulaciones 3 y 4 se adaptaron ajustando las concentraciones de los excipientes en la capa de rilpivirina con celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio.

Ejemplo 5. Biodisponibilidad de las Formulaciones 3 y 4

Este estudio evaluó la bioequivalencia de la Formulación 3 del Ejemplo 4 a la coadministración de las tres formas de dosis individual (FTC+RPV+TDF, Referencia).

Un estudio de Fase 1 aleatorizado, de una dosis, abierto en adultos saludables bajo condiciones de alimento. Se obtuvieron muestras de sangre seriadas durante 192 horas seguidas por administración oral de cada tratamiento y los parámetros PK calculados. La bioequivalencia de la formulación se evaluó con intervalos de confianza (CI, por sus siglas en inglés) de 90% para la proporción de medias geométricas ajustadas por mínimos cuadrados (GMR, por sus siglas en inglés) para C_{max} , $AUC_{última}$ y AUC_{inf} para cada fármaco en el tratamiento Prueba versus Referencia.

Resultados: 36 sujetos se registraron y 34 completaron el estudio. Todos los tratamientos fueron generalmente bien tolerados; los eventos más adversos vistos fueron moderados en severidad. La proporción entre la media aritmética y la media geométrica (GMR), junto con el intervalo de confianza de 90%, de los parámetros PK presentados más adelante.

Parámetro PK	Formulación 3	Referencia	%GMR (Intervalo de confianza 90%)
RPV			
C_{max}	110	95	116 (108, 124)
$AUC_{última}$	2855	2467	116 (109, 123)
AUC_{inf}	3167	2739	116 (109, 124)
FTC			
C_{max}	1714	1625	105 (100, 111)
$AUC_{última}$	9361	9366	100 (98, 102)
AUC_{inf}	9581	9595	100 (98, 102)
TFV			
C_{max}	315	284	111 (104, 118)
$AUC_{última}$	3053	2989	102 (99, 105)
AUC_{inf}	3264	3200	102 (99, 105)

C_{max} : ng/mL, AUC : ng*hr/mL

Parámetro PK	Formulación 4	Referencia	%GMR (Intervalo de confianza 90%)
--------------	---------------	------------	-----------------------------------

RPV			
C _{max}	115	95	122 (114, 130)
AUC _{última}	2889	2467	117 (110, 124)
AUC _{inf}	3211	2739	117 (110, 125)
FTC			
C _{max}	1754	1625	108 (103, 113)
AUC _{última}	9433	9366	101 (99, 102)
AUC _{inf}	9646	9595	101 (98, 103)
TFV			
C _{max}	323	284	111 (104, 118)
AUC _{última}	3110	2989	104 (101, 107)
AUC _{inf}	3333	3200	104 (101, 107)

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

Se encontró que la Formulaci3n 3 produce concentraciones en plasma humano de los tres agentes que eran equivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administraci3n de los agentes individuales. La Formulaci3n 4 del Ejemplo 4 no produjo concentraciones en plasma humano de los tres agentes que fueran equivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administraci3n de los agentes individuales.

La Formulaci3n 3 y la Formulaci3n 4 difieren en el peso de los excipientes extragranulares y en la cantidad de croscarmelosa de sodio presente. La formulaci3n bioequivalente (Formulaci3n 3) tiene cantidades significativamente mayores de los excipientes extragranulares (38%) (celulosamicrocristalina y lactosa monohidrato) y croscarmelosa de sodio en la capa de rilpivirina que en la Formulaci3n 4. Los datos de laboratorio mostraron que la tasa de disoluci3n intrínseca de rilpivirina aument3 en presencia de emtricitabina y/o tenofovir DF sugiriendo que una solubilidad aumentada podría contribuir a una mayor biodisponibilidad de rilpivirina cuando se co-formula con emtricitabina y tenofovir DF. Se puede postular que las mayores cantidades de diluyentes en la capa de rilpivirina de la Formulaci3n 3 que fue bioequivalente a la tableta de referencia de un solo agente de rilpivirina pudo haber servido para reducir la extensi3n de contacto y las interacciones entre rilpivirina y emtricitabina y/o tenofovir DF y lograr bioequivalencia.

Adicionalmente, la mayor cantidad de croscarmelosa de sodio, un súper desintegrante, lleva a una desintegraci3n m3s rápida de la capa y la

separación de la capa de rilpivirina de la capa de emtricitabina/tenofovir DF minimizando cualquier interacción potencial entre la rilpivirina y la emtricitabina y/o el tenofovir DF. La concentración de croscarmelosa de sodio, un excipiente alcalinizador, en la capa de rilpivirina también tuvo un efecto inesperado en la tasa de disolución de rilpivirina. Las concentraciones más altas de este super desintegrante, disminuyeron inesperadamente la tasa de disolución como se muestra en la Figura 9. Esto se debe posiblemente a la naturaleza alcalinizadora de este excipiente.

Ejemplo 6. Estabilidad de los Componentes de la Formulación 3

La identidad y las fuerzas de los APIs y los productos de degradación se determinaron utilizando un método de HPLC, que empleó una columna C-12 de 4.6 x 250-mm (tamaño de partícula de 4µm) para la separación cromatográfica mediante cromatografía en fase reversa utilizando una fase móvil que consiste en un amortiguador de acetato de amonio y acetonitrilo con un gradiente de elución de cerca de aproximadamente 60 minutos. Las muestras compuestas de 10 tabletas se disolvieron y se diluyeron a concentraciones finales de aproximadamente 0.08 mg/mL de RPV, 0.64 mg/mL de FTC, y 0.96 mg/mL de TDF con una solución 4:3:3 amortiguador fosfato pH 3:acetonitrilo:metanol. La fuerza y el contenido del producto de degradación de FTC, RPV, y TDF se determinaron mediante HPLC utilizando normalización de área y estándares externos de referencia a una longitud de onda de 262 nm. Los datos de estabilidad para 30 tabletas contadas almacenadas a 40°C/75% RH en botellas selladas de inducción que contienen 3g de desecante gel de sílice se resumen en la tabla más adelante y demuestran estabilidad química aceptable bajo condiciones aceleradas de almacenamiento.

Número de lote			
Punto en el tiempo	1	2	3
Fuerza de rilpivirina(%) / contenido de degradación total (%)			
0 meses	100.2/0.0	100.8/0.0	99.5/0.0
1 meses	100.4/0.0	100.8/0.0	99.6/0.0
3 meses	100.3/0.0	99.5/0.0	99.2/0.0
Fuerza de emtricitabina (%) / contenido de degradación total (%)			
0 meses	99.1/0.0	99.1/0.0	102.6/0.0
1 mes	99.5/0.0	100.2/0.0	102.6/0.0
3 meses	98.5/0.0	97.1/0.1	100.5/0.1
Fuerza de Tenofovir disopoxil fumarato(%) / contenido de			

degradación total (%)			
0 meses	101.0/0.6	102.1/0.7	102.0/0.8
1 mes	101.1/0.7	102.7/0.9	101.5/1.0
3 meses	100.5/0.9	99.9/1.2	99.7/1.3

Ejemplo 7. Estabilidad de los Componentes de la Formulación 4

Los datos de estabilidad para 30 tabletas contadas almacenadas a 40°C/75% RH en botellas selladas de inducción que contienen 3g de desecante gel de sílice se resumen en la tabla más adelante y demuestran estabilidad química aceptable bajo condiciones aceleradas de almacenamiento comparable con la Formulación 3.

Número de lote			
Punto en el tiempo	1	2	3
Fuerza de rilpivirina(%) / contenido de degradación total (%)			
0 meses	100.3/0.2	99.4/0.1	100.7/0.1
1 meses	100.9/0.2	99.1/0.1	97.6/0.1
Fuerza de emtricitabina (%) / contenido de degradación total (%)			
0 meses	98.0/0.0	103.1/0.0	100.3/0.0
1 meses	99.6/0.0	104.4/0.0	100.8/0.0
Fuerza de Tenofovir disopxil fumarato(%) / contenido de degradación total (%)			
0 meses	101.7/0.6	99.4/0.7	102.6/0.8
1 mes	103.2/0.7	100.2/0.9	102.7/0.9

Ejemplo 8. Efecto del alimento

Se evaluó la Formulación 3 en un estudio comparativo de biodisponibilidad para evaluar el efecto del alimento sobre la exposición a rilpivirina HCl cuando se dosifica en el grupo de referencia como tres tabletas individuales que contienen emtricitabina, rilpivirina HCl, y tenofovir DF.

El estado “alimentado” o las “condiciones de alimentado” se refieren a administrar los fármacos del estudio después de 5 minutos de completar una comida estandarizada (desayuno). Los sujetos se restringieron de consumo de alimento durante aproximadamente 4 horas después de dosificar. Una comida (almuerzo estandarizado) se proporcionó a los sujetos después de sacar sangre 4 horas después de la dosis. Todas las comidas y/o bocadillos se

estandarizaron para todos los sujetos y fueron similares contenido de calorías y grasa y se tomaron aproximadamente al mismo tiempo cada día. El desayuno estandarizado en los días de dosis contenía aproximadamente 400 calorías (kcal) y aproximadamente 13g de grasas.

El estado de “ayuno” se refiere a administrar los fármacos del estudio en ausencia de alimento. Los sujetos ayunaron durante toda la noche, se administraron los fármacos del estudio, y luego se restringieron de consumir alimento durante aproximadamente 4 horas después de la dosis. Una comida (almuerzo estandarizado) se proporcionó a los sujetos después de sacar sangre 4 horas después de la dosis.

Se presenta más adelante una comparación de los valores medios de los parámetros farmacocinéticos junto con los valores medios del grupo de referencia en condiciones de alimento. Los valores de AUC para la Formulación 3 en el estado de ayuno son idénticos al grupo de Referencia bajo condiciones de alimento. El grupo de Referencia bajo condiciones de ayuno muestra una reducción de 26% en los valores de AUC comparado con las condiciones de alimento.

Parámetro PK	Referencia Alimentado (n=34)	Formulación 3 Ayuno (n=15)	Referencia Ayuno (n=15)
RPV			
C _{max}	95	77	63
AUC _{última}	2467	2510	1960
AUC _{inf}	2739	2730	2170

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente se incorporan aquí como referencia, aunque individualmente incorporadas como referencia. La invención se ha descrito en referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones se pueden hacer mientras permanezcan dentro del espíritu y alcance de la invención.

Reivindicaciones

Se reivindica:

1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde a) la primera capa comprende rilpivirina HCl y está sustancialmente libre de tenofovir disoproxil fumarato; b) la segunda capa comprende tenofovir disoproxil fumarato y está sustancialmente libre de rilpivirina HCl; y c) la tableta comprende adicionalmente emtricitabina.

2. La tableta de la reivindicación 1 en donde la primera capa no comprende emtricitabina.

3. La tableta de la reivindicación 1 en donde la segunda capa comprende emtricitabina.

4. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que comprende 27.5 ± 1.4 mg de rilpivirina HCl.

5. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende 200 ± 10.0 mg de emtricitabina.

6. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende 300 ± 15.0 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

7. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde la primera capa comprende adicionalmente uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, o lubricantes.

8. La tableta de la reivindicación 7 en donde el peso total de la primera capa es 275 ± 75 mg.

9. La tableta de la reivindicación 7 en donde el peso total de la primera capa es mayor que 225 mg.

10. La tableta de la reivindicación 8 en donde el peso total de la primera capa es 275 ± 50 mg.

11. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde la primera capa comprende un agente alcalinizador.

12. La tableta de la reivindicación 11 en donde el agente alcalinizador se selecciona de croscarmelosa de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino térreos, hidróxido de aluminio, dihidroaluminio, carbonato de sodio, hidróxidos de amonio, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, piperazina, acetato de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, maleato de sodio y succinato de sodio y mezclas de los mismos.

13. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde la primera capa comprende croscarmelosa de sodio, y polisorbato 20.

14. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde la primera capa comprende lactosa monohidrato, povidona, croscarmelosa de sodio, polisorbato 20, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

15. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde la segunda capa comprende celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio.

16. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde la segunda capa comprende lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio.

17. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en donde la primera capa está en contacto con la segunda capa.

18. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que comprende adicionalmente una tercera capa que está en medio y que separa la primera capa y la segunda capa.

19. La tableta de la reivindicación 18 en donde la tercera capa comprende lactosa monohidrato y/o celulosa microcristalina.

20. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde la primera capa es un recubrimiento de película polimérico que está en contacto con la segunda capa.

21. La tableta de la reivindicación 20 en donde la primera capa es un recubrimiento de película polimérico que cubre completamente la segunda capa.

22. La tableta de la reivindicación 3 en donde la primera capa comprende:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	27.5 ± 1.4
Celulosa microcristalina	60.0 ± 3
Polisorbato 20	0.4 ± 0.02
Croscarmelosa de sodio	16.1 ± 0.8

y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir DF	300 ± 15
Celulosa microcristalina	150 ± 7.5
Croscarmelosa de sodio	60 ± 3

23. La tableta de la reivindicación 3 en donde la primera capa consiste en:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	27.5
Celulosa microcristalina	60.0
Lactosa monohidrato	189.8
Povidona	3.3
Polisorbato 20	0.4
Croscarmelosa de sodio	16.1
Estearato de magnesio	3.0

y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para
-------------	-----------------------

Tabletas (mg/tableta)	
Emtricitabina	200.0
Tenofovir DF	300.0
Celulosa microcristalina	150.0
Lactosa monohidrato	80.0
Almidón pre-gelatinizado	50.0
Croscarmelosa de sodio	60.0
Estearato de magnesio	10.0

24. La tableta de la reivindicación 18 en donde la primera capaconsiste en:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Rilpivirina HCl	27.5
Celulosa microcristalina	60.0
Lactosa monohidrato	189.8
Povidona	3.3
Polisorbato 20	0.4
Croscarmelosa de sodio	16.1
Estearato de magnesio	3.0

la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Fórmula Unitaria para Tabletas (mg/tableta)
Emtricitabina	200.0
Tenofovir DF	300.0
Celulosa microcristalina	150.0
Lactosa monohidrato	80.0
Almidón pre-gelatinizado	50.0
Croscarmelosa de sodio	60.0
Estearato de magnesio	10.0

y la tercera capa comprende 150 ± 8.0 mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

25. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y 22-24 que comprende adicionalmente un recubrimiento de película.

26. La tableta de la reivindicación 25 en donde el recubrimiento de película comprende 34 ± 12 mg de Opadry II Púrpura 33G100000.

27. Una tableta que tiene una primera capa que consiste en:

Ingrediente	mg
Rilpivirina HCl	27.5
Celulosa microcristalina	60.0
Lactosa monohidrato	189.8
Povidona	3.3
Polisorbato 20	0.4
Croscarmelosa de sodio	16.1
Estearato de magnesio	3.0
Peso total de la capa	300.0

una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	mg
Emtricitabina	200.0
Tenofovir DF	300.0
Celulosa microcristalina	150.0
Lactosa monohidrato	80.0
Almidón pregelatinizado	50.0
Croscarmelosa de sodio	60.0
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la capa	850.0

y un recubrimiento que consiste en:

Ingrediente	mg
Opadry II Púrpura 33G100000	34.5
Tenofovir DF	1184.5

28. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 en donde al menos aproximadamente 5.4 por ciento en peso de la primera capa es

croscarmelosa de sodio y al menos aproximadamente 63.3 por ciento en peso de la primera capa es lactosa monohidrato.

29. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en donde menos de aproximadamente 12.2 por ciento en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.

30. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en donde menos de aproximadamente 12 por ciento en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.

31. La tableta de la reivindicación 1 en donde la primera capa comprende 27.5 ± 1.4 mg de clorhidrato de rilpivirina y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 230 mg.

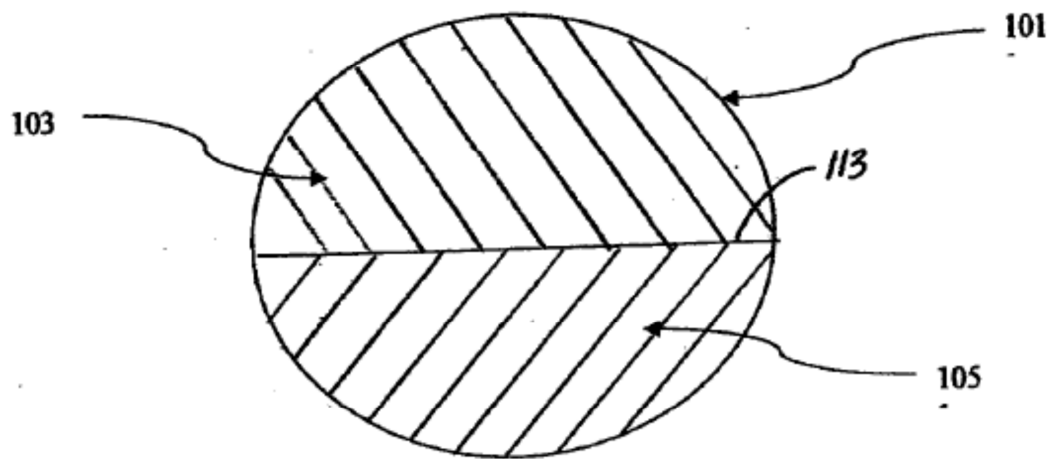
Figura 1

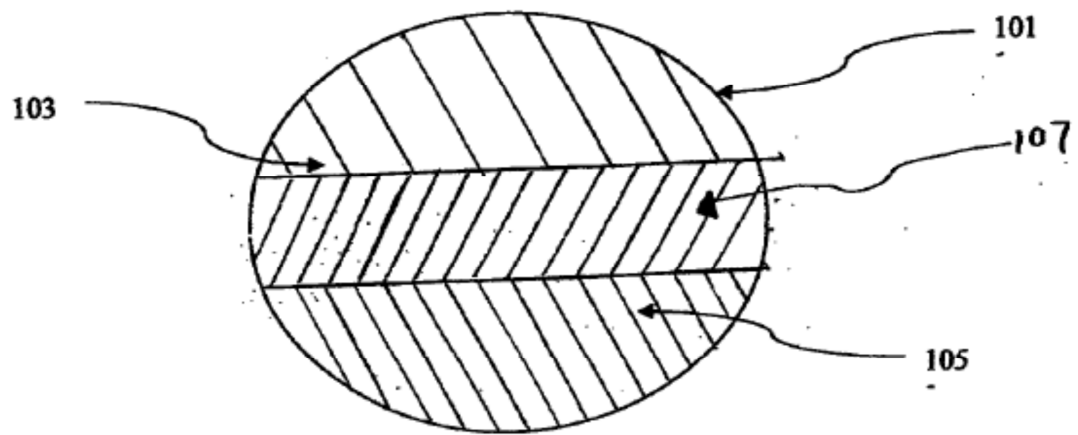
Figura 2

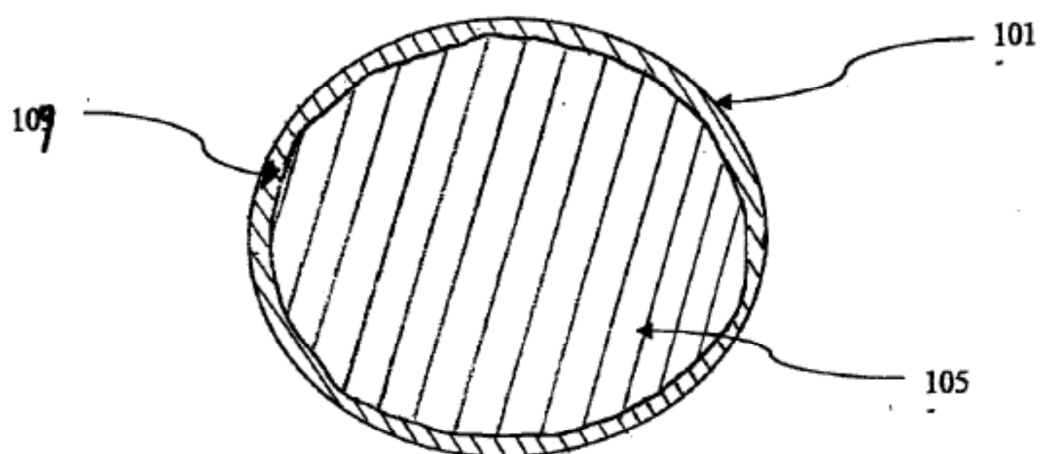
Figura 3

Figura 4

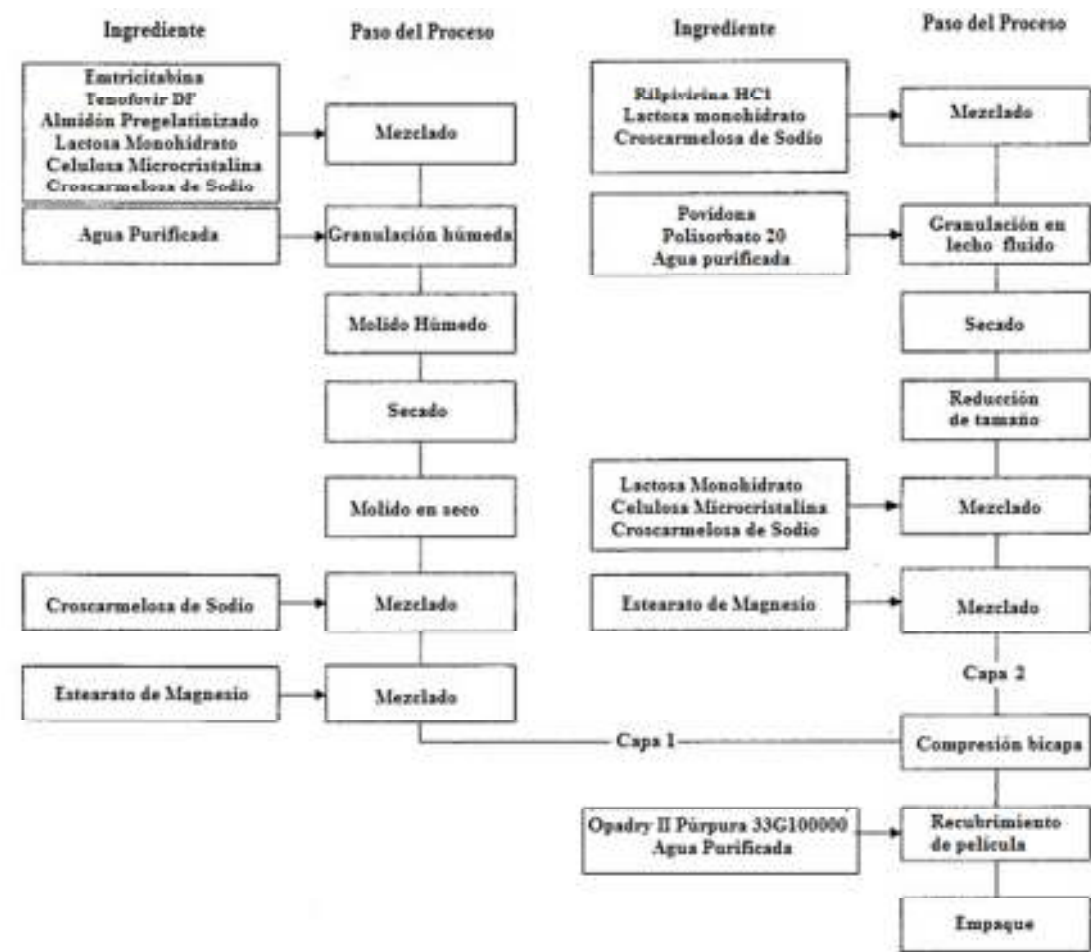


Figura 5

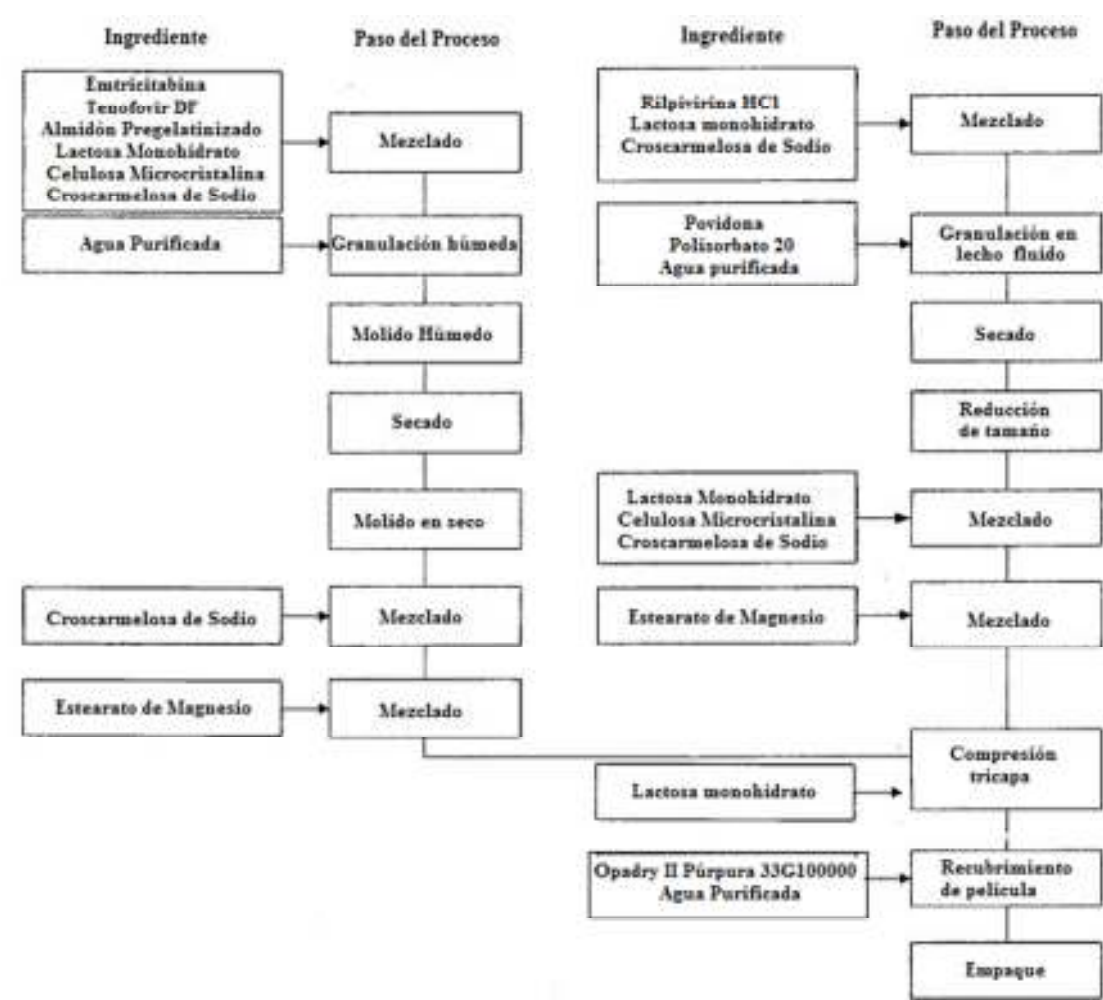


Figura 6



Figura 7

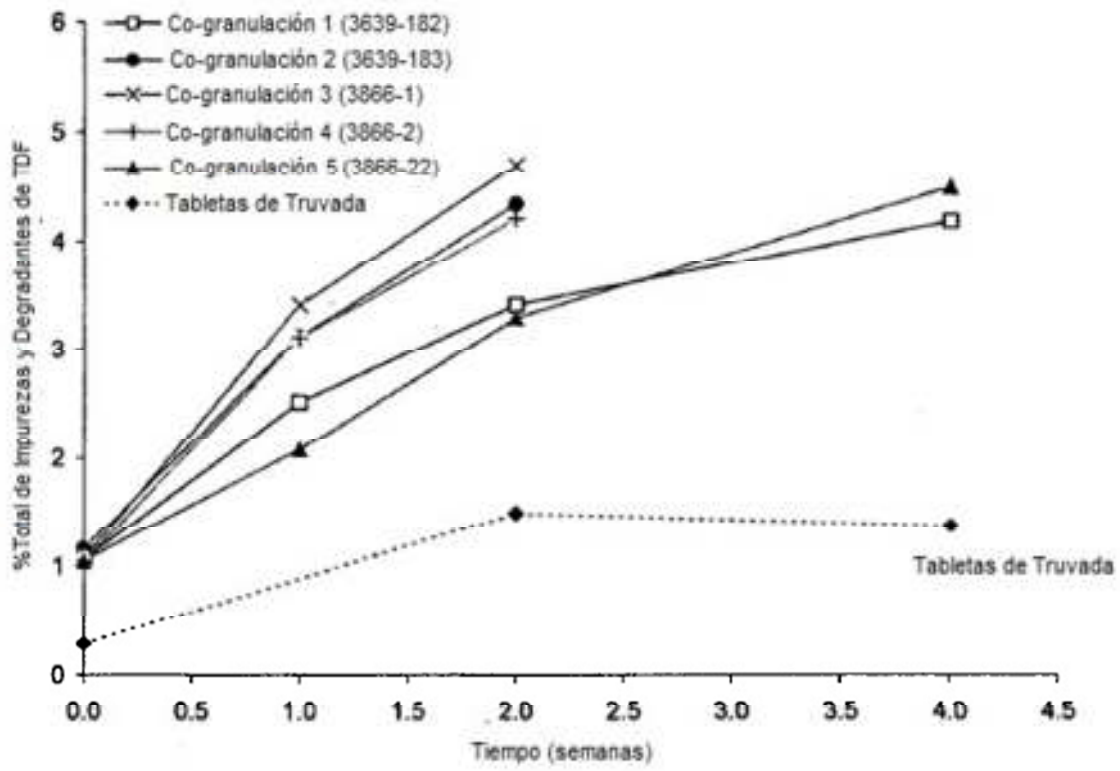


Figura 8

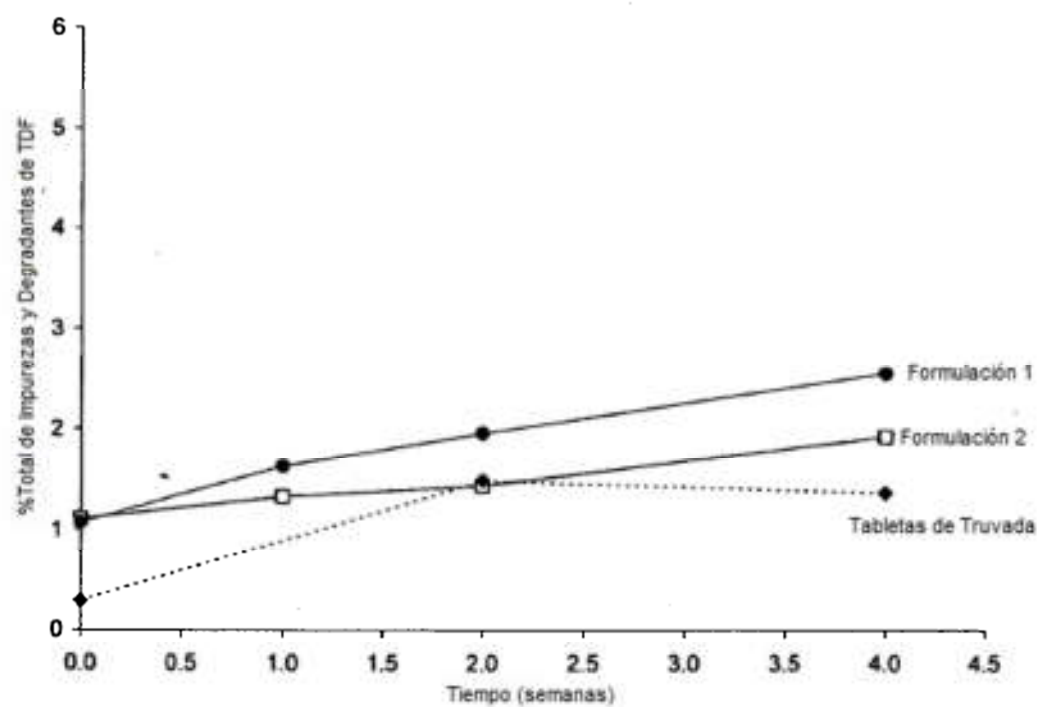
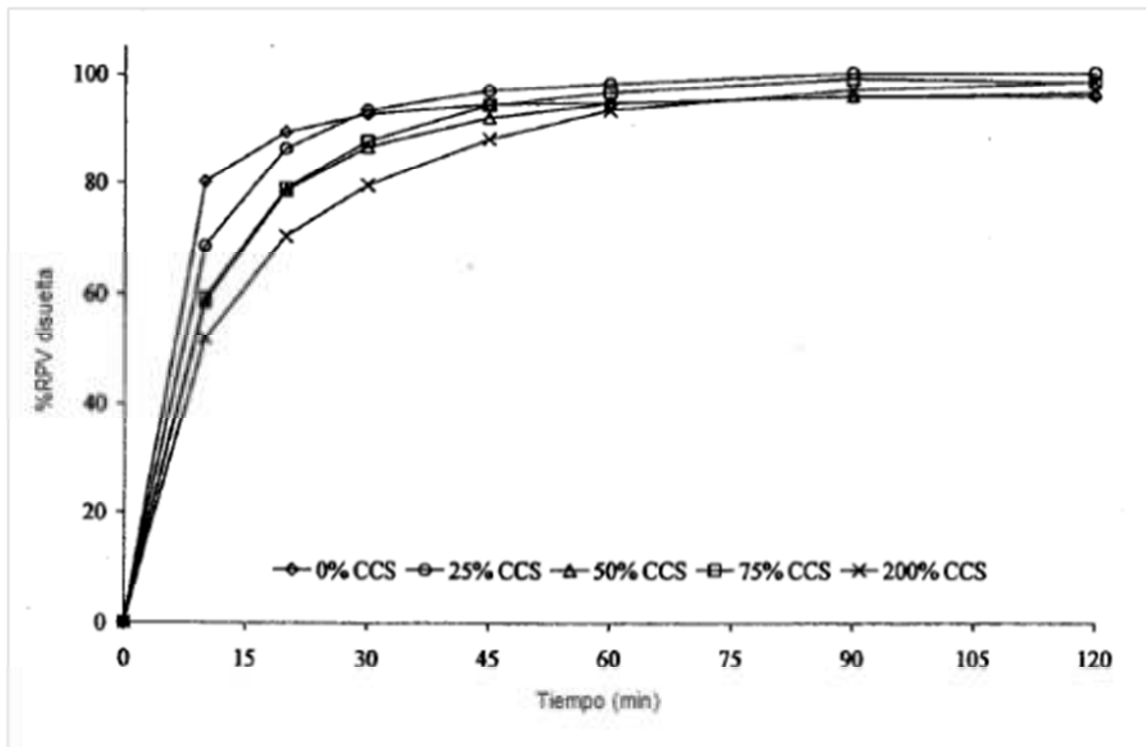


Figura 9



ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

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

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

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

CERTIFICADO

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

El Gran Sello del Estado de California
SECRETARIO DE ESTADO
BOGOTÁ D.C.
CEFE DE LEGALIZACIONES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
010647
Anita Escobar

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

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

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

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

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

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

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere 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: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

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

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

☒ 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)

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

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

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

(y

(2)

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

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

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

Descripción del Documento Adjunto

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

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

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

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOGOTÁ D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES

2010 MAR 23 A 10:53

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

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

AUTENTICACION: 7840196

100228125

FECHA: 03-01-10

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

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

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

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

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

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

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

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

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario

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

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

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

III.

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

IV.

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

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

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

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

V.

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

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

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

VI.

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

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

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

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

(b) Remoción.

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

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este 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

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

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

SECCION 3. GENERAL.

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

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

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

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

VII.

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

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.

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

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

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

State of California



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789640*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY

[Signature]



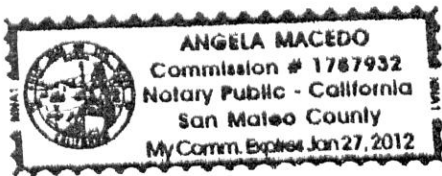
CALIFORNIA JURAT

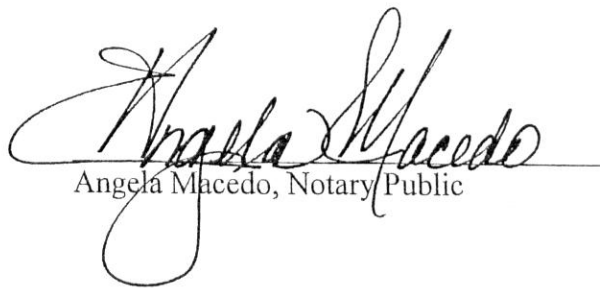
State of California

}ss.

County of San Mateo

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




Angela Macedo, Notary Public

ANGELA MACEDO
Commission # 138193
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires 08/27/2015



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

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

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

Certified

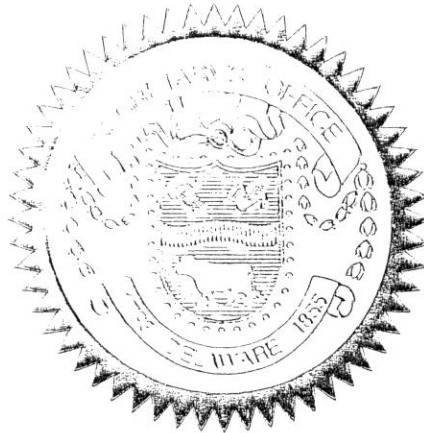
5. at Dover, Delaware

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

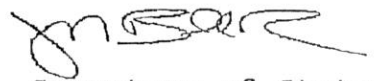
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

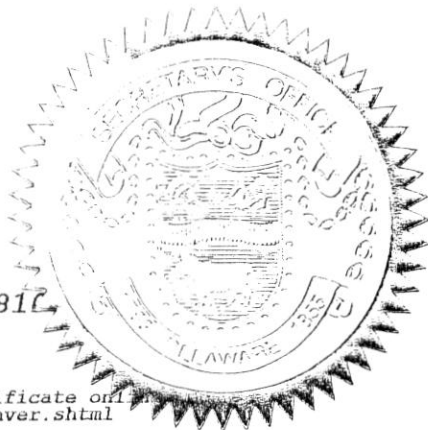

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

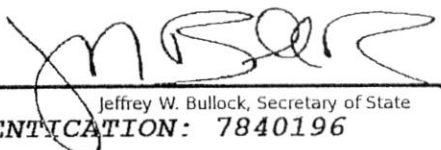
I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 81L

100228125

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


Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

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

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

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

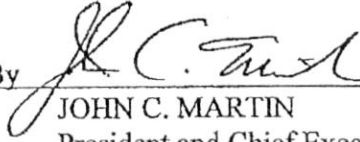
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

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

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

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

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:

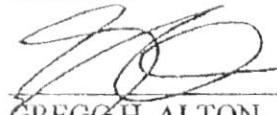

GREGG H. ALTON
Secretary

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

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

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

III.

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

IV.

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

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

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

V.

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

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

VI.

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

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

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

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

(b) Removal.

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

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

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

SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

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

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

SECTION 3. GENERAL.

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

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

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

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

VII.

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

VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

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

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

Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

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

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

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

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

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

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

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

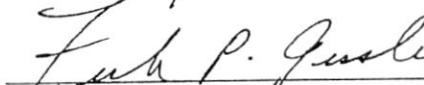
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

Given and signed this 26th day of

February, 2010.


Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

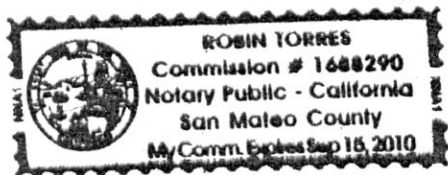
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

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

personally appeared Frank P. Grassler



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

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

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres

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:

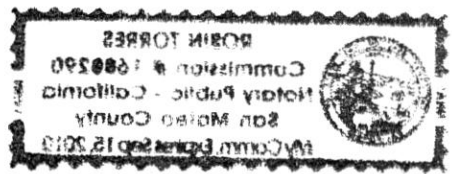


Signer's Name:

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

Signer Is Representing:





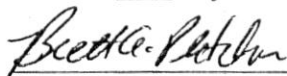
GILEAD SCIENCES, INC.

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	

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

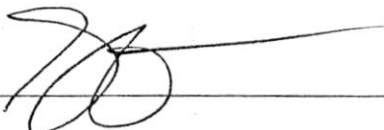
By: 

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: 

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

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:*



10. Signature

Jeha Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*



CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

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

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

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

26th day of February, 2010, by

(1) Brett A. Pletcher, Name of Signer

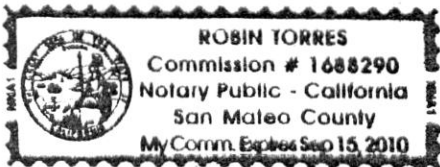
proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) Name of Signer

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

Signature Robin Torres Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

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

Further Description of Any Attached Document

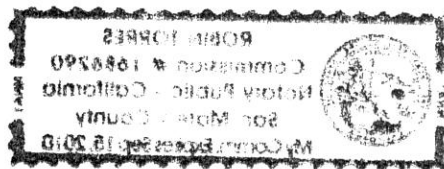
Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

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

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

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here



ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,

Janssen R&D Ireland

con domicilio en

Eastgate Village, Eastgate

Little Island, Co Cork

Irlandia

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDADA 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 LLOREDADA 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 LLOREDADA 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

(JLLCCO: 347293.DOC v.1)

The undersigned,

Janssen R&D Ireland

domiciled at

Eastgate Village, Eastgate

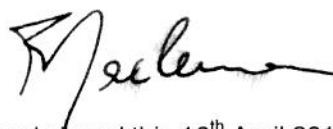
Little Island, Co Cork

Ireland

hereby appoint, ALICIA LLOREDADA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, 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.

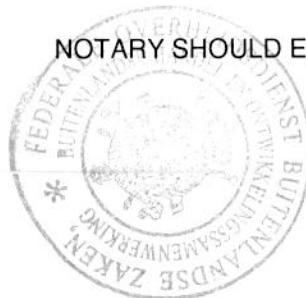
Doctors ALICIA LLOREDADA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, 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 LLOREDADA 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 16th April 2012
By Frank Daelemans, Proxy Holder

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

País
Ciudad

Hoy de
compareció

de 2012,

, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de

la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de

domiciliada en la ciudad de

, legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado, que
ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en

, con fecha

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Country
City

On this day of
personally
came

2012,

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

of

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of
domiciled at the City
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at

, under date of

, and hereby

certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



The above signature(s) has been seen by us,
Notary **JAN** Coppens at Vosselaar, and we certify
it to be genuinely the signature(s) of Frank Daelemans.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

(JLLCCO: 347293.DOC v.1)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jan
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 23/04/2012
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805120423044890**
9. Zegel / Stempel:

10. Ondertekening:

Bulcke Dominique



Traducción Oficial del holandés al español del texto en holandés que aparece en el documento en el cual la compañía JANSSEN R&D IRELAND, con domicilio en Irlanda, otorga un poder a la Dra. Alicia Lloreda y/o Dr. Gustavo Tamayo y/o Dr. Ignacio Santamaria y/o Dr. Enrique Alvarez.

sello: Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores,
el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

Sello: Jan Coppens – Notario asociado – Vosselaar

Apostilla

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

1. País: BÉLGICA
2. Este documento público fue firmado por: Coppens, Jan
3. actuando en calidad de: Notario
4. lleva estampilla / sello de: Notario - Vosselaar

CERTIFICADO

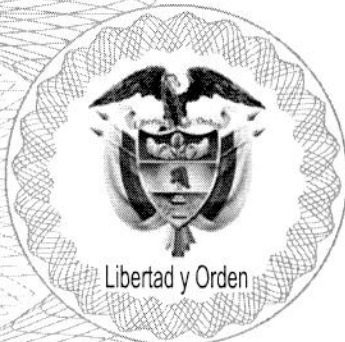
5. en Bruselas
 6. el día 23 / 04 / 2012
 7. por el Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica
 8. bajo el número: **9805120423044890**
 9. estampilla / sello:
 10. Firma: (Firma ilegible) Bulcke Dominique
- 2 veces sello: Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores,
el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá D.C., 21 de mayo de 2012.

MAIJA HEMPENIUS.
Traductora e Intérprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia





REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

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

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

Ha sido firmado por: **HEMPENIUS MAIJA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

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

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

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **5/24/2012 11:19:03 a.m.**
(On: - Le:)

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

No: **LMFY11193559**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **9805120423044890**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

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

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

01304100134837300912

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

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

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-05-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/415,600 (32) Fecha 19-11-10 (33) País US	(51) Int Cl: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. Y JANSSEN R&D IRELAND. (72) Inventor(es): OLIYAI, Reza; WISER, Lauren y MENNING, Mark. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-06-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-11 No. de solicitud: PCT/US2011/061515	(87) Publicación internacional Fecha: 24-05-12 No. publicación: WO 2012/068535 A1
(54) Título: “COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE COMPRENDEN RILVIRINA HCL Y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención proporciona tabletas multicapa que contienen clorhidrato de rilpivirina, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato. Las tabletas son útiles para el tratamiento del VIH.

Sector: Sector Farmacéutico. Tabletas que contienen clorhidrato de rilpivirina, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato para el tratamiento de VIH.

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Asuntos de Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Marzo 15 de 2012

PTAS

GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404

501851143

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS AVISO DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE REGISTRO DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. COPIAS COMPLETAS SE ENCUENTRAN DISPONIBLES EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE TRASPASOS EN EL NUMERO DE ROLLO Y FOTOGRAFIA INDICADO A CONTINUACIÓN. POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO DE REGISTRO REFLEJA LA INFORMACIÓN QUE SE ENCUENTRA EN EL SISTEMA DE TRASPASO DE MARCAS Y PATENTES. SI ENCUENTRA ALGÚN ERROR O TIENE ALGUNA PREGUNTA CON RESPECTO DE ESTE AVISO, FAVOR PONERSE EN CONTACTO CON LA DIVISION DE REGISTRO DE TRASPASOS EN EL TELEFONO 571 - 272 - 3350. LAS SOLICITUDES DE CORRECCIÓN DEBEN SER DIRIGIDAS A U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP, ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 03 / 13 / 2012

ROLLO / FOTO: 027853 / 0791

NUMERO DE PAGINAS: 4

RESUMEN: TRASPASO DE INTERESES DEL CESIONISTA (VER DETALLES EN EL DOCUMENTO)

NUMERO DE EXPEDIENTE: 850 / PF

CESIONISTA

OLIVIA REZA

FECHA DOCUMENTO: 03 / 12 / 2012

CESIONISTA

WISER, LAUREN

FECHA DOCUMENTO: 03 / 12 / 2012

CESIONISTA

MENNING, MARK

FECHA DOCUMENTO: 03 / 12 / 2012

CESIONARIO

GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CALIFORNIA 94404

NUMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACIÓN

NUMERO DE PATENTE

FECHA DE EMISIÓN

NUMERO PCT: US2011061515

TITULO



027953 / 0791 PAGINA 2

DIVISION DE REGISTRO DE TRASPASOS
SECCIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS



TRADUCCIÓN OFICIAL efectuada el día 26 de junio de 2013 por Antonio J. Pérez De Brigard, Traductor Oficial con Certificado de Idoneidad Profesional 0193 registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

ACUERDO DE TRASPASO

CONSIDERANDO

QUE, los suscritos, Reza Olivai, Lauren Wiser, y Mark Menning, hemos desarrollado ciertas invenciones y mejoras útiles y novedosas para las cuales hemos presentado una solicitud conforme al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes en los Estados Unidos como Oficina Receptora el día 18 de noviembre de 2011, bajo el número de serie PCT/US2001/061515, y una solicitud de patente en Argentina el 18 de noviembre de 2011 bajo el número de serie P 11.01.04318 y una solicitud de patente en Taiwán el 18 de noviembre del 2011 bajo el número de serie 100142311 (colectivamente, las "Solicitudes de Patente");

QUE, nosotros hemos traspasado con anterioridad ciertos derechos sobre las Solicitudes de Patente y las invenciones y mejoras reveladas en dichos documentos, es decir todo derecho, título e interés sobre la patente USSN 61/415,600 de la cual las Solicitudes de Patente reivindican el beneficio de prioridad y las invenciones y mejoras reveladas en dichos documentos a GILEAD SCIENCES, INC., una sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de Delaware, con domicilio social en 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (en adelante, el "Cesionario"); y

QUE, el Cesionario desea adquirir todos nuestros derechos, título e intereses en y sobre las Solicitudes de Patente y las invenciones y mejoras reveladas en dichos documentos y en y sobre cualquier Patente de Invención que sea obtenida a tales efectos.

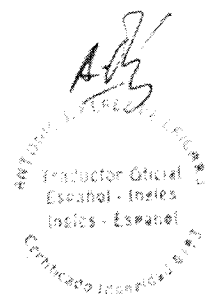
EN VIRTUD DE LO CUAL, por causa contractual adecuada cuyo recibo y suficiencia reconocemos, por este acto los suscritos vendemos, traspasamos y transferimos a dicho Cesionario, incluyendo a sus sucesores y cesionarios, todos nuestros derechos, título e intereses en y sobre las Solicitudes de Patente y las invenciones y mejoras reveladas en dichos documentos, incluyendo todo derecho a reivindicar la prioridad con respecto de las mismas, y sobre cualquier solicitud de patente de dichas invenciones presente o futura presentada en los Estados Unidos o en cualquier otro país o región, incluyendo, pero sin limitación, cualquier división, prórroga, prórroga parcial, renovación, sustitución, nuevo examen, nueva emisión, solicitud de patente provisional, solicitud presentada conforme al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, certificados de adición, modelos de utilidad, y patentes menores, así como cualquier otra propiedad intelectual relacionada con las solicitudes, incluyendo, pero sin limitación, certificados de protección suplementaria, y sobre cualquier y toda Patente de Invención y cualquier extensión de términos de patente relacionada que pueda ser otorgada por dichas Patentes de Invención con respecto de las solicitudes, todo lo anterior a ser poseído por el Cesionario como si fuese enteramente y plenamente poseído por el Cesionario.

Y, por la causa contractual anteriormente mencionada, por este acto acordamos que nosotros y nuestros albaceas y representantes legales expediremos, otorgaremos y entregaremos cualquier y

Adi
 Traductor Oficial
 Español - Inglés
 Inglés - Español
 Certificado de Idoneidad Profesional 0193

todo instrumento escrito incluyendo cualquier y toda solicitud, declaración, traspaso y y documento adicional y comunicaremos a dicho Cesionario, a sus sucesores todo aquello de lo cual tengamos conocimiento con respecto de dichas mejoras y su historia y daremos nuestro testimonio en cualquier proceso legal y en general haremos todo lo que sea necesario o deseable hacer para garantizar a y transferir a dicho Cesionario, a sus sucesores y cesionarios el pleno derecho, titulo e interés en y sobre dichas mejoras, invenciones, solicitudes, Patentes de Invención, derechos, títulos, beneficios, prerrogativas y ventajas vendidas, traspasadas y transferidas, o que se pretenden vender, traspasar y transferir mediante el presente documento.

Y adicionalmente, nosotros hemos pactado y acordado con dicho Cesionario, sus sucesores y cesionarios, que nosotros no hemos transfendo, otorgado, hipotecado, dado bajo licencia o celebrado ningún otro acuerdo con terceros que afecte los derechos y los bienes traspasados y que nosotros tenemos pleno derecho de traspasar todo lo expresado en el presente documento.



EN FE DE LO CUAL, he firmado este documento este día 12 de marzo de 2012.

(Firma ilegible)

Reza Oliyai

EN FE DE LO CUAL, he firmado este documento este día 12 de marzo de 2012.

(Firma ilegible)

Lauren Wiser

EN FE DE LO CUAL, he firmado este documento este día 12 de marzo de 2012.

(Firma ilegible)

Mark Menning





UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

MARCH 15, 2012

PTAS

GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404

501851143

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 03/13/2012

REEL/FRAME: 027853/0791
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 850.PF

ASSIGNOR:
OLIYAI, REZA

DOC DATE: 03/12/2012

ASSIGNOR:
WISER, LAUREN

DOC DATE: 03/12/2012

ASSIGNOR:
MENNING, MARK

DOC DATE: 03/12/2012

ASSIGNEE:
GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CALIFORNIA 94404

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US2011061515
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT AGREEMENT

WHEREAS, We, Reza Oliyai, Lauren Wiser, and Mark Menning, have made certain new and useful inventions and improvements for which we filed an application under the Patent Cooperation Treaty in the United States as Receiving Office on November 18, 2011, which application was assigned patent application serial number PCT/US2011/061515 and an application for patent in Argentina on November 18, 2011 which application was assigned patent application serial number P 11 01 04318 and an application for patent in Taiwan on November 18, 2011 which application was assigned patent application serial number 100142311 (collectively, the "Patent Applications").

AND WHEREAS, we have previously assigned certain rights in the Patent Applications and the inventions and improvements disclosed therein, namely the entire right, title and interest in USSN 61/415,600 from which the Patent Applications claim the benefit of priority and the inventions and improvements disclosed therein, to GILEAD SCIENCES, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the state of Delaware, having an office and place of business at 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (hereinafter "Assignee");

AND WHEREAS, Assignee is desirous of acquiring our entire right, title and interest in and to the Patent Applications and the inventions and improvements disclosed therein and in and to any Letters Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which we hereby acknowledge, we hereby sell, assign, transfer and set over unto said Assignee, including its successors and assigns, our entire right, title and interest in and to the Patent Applications and the inventions and improvements disclosed therein, including all rights to claim priority therefrom, and to any and all present or future patent applications to such inventions filed in the United States or any other country or region, inclusive of, but not limited to, all divisions, continuations, continuations-in-

Assignment Agreement

Docket No: 01692.383WO1
Page 2 of 3

part, renewals thereof, substitutions, reexaminations, reissues, provisional patent applications, applications filed under the Patent Cooperation Treaty, certificates of addition, utility models, and petty patents, as well as all other intellectual property related to the applications, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates, and to any and all Letters Patents and any related patent term extensions that may be granted for said Letters Patents with respect to the applications; all of the above to be held by Assignee as fully and entirely by Assignee.

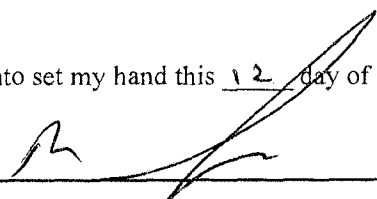
AND, for the consideration aforesaid, we do hereby agree that we and our executors and legal representatives will make, execute and deliver any and all other instruments in writing including any and all further application papers, affidavits, assignments and other documents, and will communicate to said Assignee, its successors and representatives all facts known to us relating to said improvements and the history thereof and will testify in all legal proceedings and generally do all things which may be necessary or desirable more effectually to secure to and vest in said Assignee, its successors or assigns the entire right, title and interest in and to the said improvements, inventions, applications, Letters Patent, rights, titles, benefits, privileges and advantages hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be.

AND, furthermore, we covenant and agree with said Assignee, its successors and assigns, that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by us and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by us.

Assignment Agreement

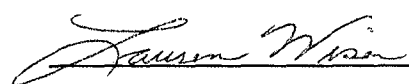
Docket No: 01692.383WO1
Page 3 of 3

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand this 12 day of
nov, 2012.



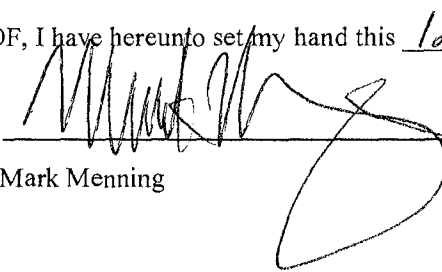
Reza Oliyai

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand this 12 day of
March, 2012.



Lauren Wiser

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand this 12 day of
March, 2012.



Mark Menning

12

TRADUCCIÓN OFICIAL, efectuada el día 26 de junio de 2013 por Antonio J. Pérez De Brigard, Traductor Oficial con Certificado de Idoneidad Profesional 0193 registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

TRASPASO

Este TRASPASO es hecho por Gilead Sciences, Inc., una sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de Delaware, con domicilio social en 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (en adelante, el "Cesionario").

CONSIDERANDO

QUE, el Cesionista presentó la Solicitud de Patente de los Estados Unidos identificada con el Número de Serie 61/415,600 el día 19 de noviembre de 2010 (la "Solicitud Prioritaria") y adquirió de los inventores el pleno derecho, título e interés en y sobre la Solicitud Prioritaria y las invenciones reveladas en dicho documento en virtud de Traspaso registrado en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos en el Rollo 026626 Foto 0926 y posteriormente registrados en el Rollo 026933 Foto 0625;

QUE, el Cesionista presentó la Solicitud de Patente PCT identificada con el Número PCT/US2011/061515, la Solicitud de Patente de Argentina Número P 11 01 04318, y la Solicitud de Patente de Taiwán Número 100142311, el 18 de noviembre de 2011 (colectivamente, junto con la Solicitud Prioritaria, en adelante, las "Solicitudes de Patente") y adquirió de los inventores el pleno derecho, título e interés en y sobre las Solicitudes de Patente y las invenciones reveladas en dichos documentos en virtud de Traspaso registrado en la Oficina del Marcas y Patentes de los Estados Unidos en el Rollo 027853 Foto 0791; y

QUE, Janssen R&D Ireland, anteriormente conocido como Tibotec Pharmaceuticals, una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Irlanda, en Eastgate Village, Eastgate, Little Island, 999937, Irlanda, (en adelante, el "Cesionario"), desea adquirir el 50% de los derechos (incluyendo el derecho de reivindicar la prioridad), título e intereses en y sobre las Solicitudes de Patente, y cualquier Patente de Invención a ser obtenida como resultado y en virtud de dichos documentos.

EN VIRTUD DE LO CUAL, por causa contractual adecuada cuyo recibo y suficiencia es reconocida por el Cesionario, el Cesionista ha vendido, transferido y traspasado, y por este acto vende, transfiere y traspasa al Cesionario, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, el 50% de los derechos, título e intereses plenos y exclusivos (incluyendo el derecho a reivindicar la prioridad) en y sobre las Solicitudes de Patente y las invenciones reveladas en dichos documentos así como cualquier división, prórroga, prórroga parcial, y solicitudes continuadas de dicha solicitud, y cualquier y toda Patente de Invención que pueda ser otorgada como resultado y en virtud de dichos documentos, y nuevas emisiones, nuevos exámenes y extensiones de dichas Patentes de Invención, y todo derecho conforme a la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, las mismas a ser poseídas y disfrutadas por el Cesionario, para su propio uso y beneficio y el uso y beneficio de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, para el propósito del término o términos para los cuales las Patentes de Invención puedan ser otorgadas y/o


Traductor Oficial
Español - Inglés
Inglés - Español
E-0193-2013-00000001-0193

A3

5

(Firma ilegible)

Gilead Sciences, Inc.

Daniel W. Collins

Director, Propiedad Intelectual



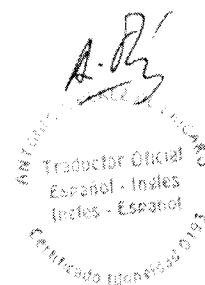
Por este acto el Cesionario acepta el anterior traspaso.

Fecha: Marzo 26 de 2012

Firma: (Firma ilegible)
Janssen R&D Ireland

Nombre: (Ilegible)

Cargo: Apoderado



ASSIGNMENT

THIS ASSIGNMENT, is made by Gilead Sciences, Inc., a corporation organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 333 Lakeside Drive; Foster City, California 94404 (hereinafter referred to as Assignor) ;

WHEREAS, Assignor filed U.S. Patent Application Serial No. 61/415,600, filed November 19, 2010 (the "Priority Application") and acquired the entire right, title and interest in and to the Priority Application and the inventions disclosed therein from the inventors by operation of Assignment recorded in the United States Patent and Trademark Office on Reel 026626 Frame 0926 and subsequently recorded on Reel 026933 Frame 0625;

WHEREAS, Assignor filed PCT Patent Application No. PCT/US2011/061515, and Argentina Patent Application No. P 11 01 04318 and Taiwan Patent Application No. 100142311 all on November 18, 2011 (collectively, with the Priority Application, referred to herein as "the Patent Applications") and acquired the entire right, title and interest in and to the Patent Applications and the inventions disclosed therein from the inventors by operation of Assignment recorded in the United States Patent and Trademark Office on Reel 027853 Frame 0791; and

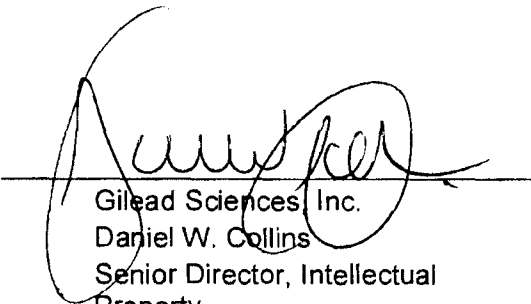
WHEREAS, Janssen R&D Ireland, previously known as Tibotec Pharmaceuticals, organized under and pursuant to the laws in Ireland, and having its principal place of business at Eastgate Village, Eastgate, Little Island, 999937 Ireland, (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring an undivided 50% interest of the entire right (including the right to claim the priority), title and interest in and to the Patent Applications, and in and to any Letters Patent to be obtained therefore and thereon.

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that for good and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged by Assignee, Assignor has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, their successors, legal representatives and assigns, an undivided 50% interest of the full and exclusive right (including the

right to claim the priority), title and interest in and to the Patent Applications and the inventions disclosed therein as well as any divisions, continuations, continuations-in-part, and continuing applications of said application, and any and all Letters Patent which may be granted therefore and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for their own use and benefit and the use and benefit of their successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor, had this sale and assignment not been made;

AND for the same consideration, Assignor hereby covenants and agrees to and with Assignee, their successors, legal representatives and assigns, that Assignor will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions.

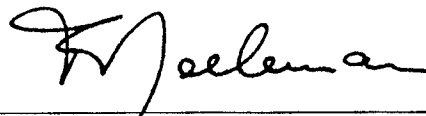
Date: March 15, 2012 Signature: _____


Gilead Sciences, Inc.
Daniel W. Collins
Senior Director, Intellectual
Property

Assignee hereby accepts the assignment made hereinabove.

Date: 26 March 2012

Signature: _____



Janssen R&D Ireland

Name: _____

Frank Daelemans

Title: _____

Proxy Holder

		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: 28-05-13			
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. Y JANSSEN R&D IRELAND.			
(72) Inventor(es): OLIIAI, Reza; WISER, Lauren y MENNING, Mark.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/415,600	19-11-10	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-06-13		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 24-05-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-11		No. Publicación: WO 2012/068535 A1	
No. de solicitud: PCT/US2011/061515			
(54) Título: COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE COMPRENDEN RILVIPIRINA HCL Y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Resumen.- La invención proporciona tabletas multicapa que contienen clorhidrato de rilpivirina, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato. Las tabletas son útiles para el tratamiento del VIH.			
Sector: Sector Farmacéutico. Tablet as que contienen clorhidrato de rilpivirina, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato para el tratamiento de VIH.			

		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: 28-05-13	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. Y JANSSEN R&D IRELAND.			
(72) Inventor(es): OLIIAI, Reza; WISER, Lauren y MENNING, Mark.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/415,600	19-11-10	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-06-13		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 24-05-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-11		No. publicación: WO 2012/068535 A1	
No. de solicitud: PCT/US2011/061515			
(54) Título: COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE COMPRENDEN RILVIPIRINA HCL Y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO			