

Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-038188- -00007-0000

Fecha: 2014-10-31 11:50:37

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 30

Re.: Código 011-378-444
Expediente No. 12-38.188
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT
SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. De conformidad con instrucciones de mi representada se modifica el título de esta solicitud como sigue:

COMPOSICIONES ESTABLES DE ACIDO (+)-1,1,4-DIHIDRO-7-[(3S,4S)-3-METOXI-4-(METILAMINO)-1-PIRROLIDINILO]-4-OXO-1-(2-TIAZOLIL)-1,8-NAFTIRIDINA-3-CARBOXILICO Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

2. De igual manera se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido revisado y corregido.
3. El Examinador objeta las reivindicaciones 1-4 y 7 por falta de claridad. En el entendido que esta objeción aplica a las reivindicaciones modificadas 1-7, 12 y 13, las nuevas reivindicaciones independientes 1 y 13 reflejan los pasos específicos en sus secuencias lógicas, condiciones de reacción y tipos de reactivos. Las reivindicaciones 2-6 y 14-18 definen específicamente los reactivos. Las reivindicaciones 7-11 definen la pureza del producto obtenido en la reivindicación 1. La reivindicación 12 revela pasos adicionales en el proceso de la reivindicación 1 de obtener el material de inicio. Las reivindicaciones 19-21 definen la pureza del producto obtenido en la reivindicación 13. Por lo tanto la sociedad solicitante considera que el pliego



reivindicatorio modificado refleja los pasos de obtención y purificación del compuesto SNS-595.

4. Con respecto a la falta de claridad aducida en las reivindicaciones 12-14, 17, 20-27, 29 y 31 mi representada sostiene que en el capítulo modificado, las reivindicaciones 22-28 y 37 están dirigidas a composiciones de SNS-595 que tienen cantidades mínimas, o incluso carecen, de ciertas impurezas tal y como se revela en las reivindicaciones. El término "composición" en estas reivindicaciones se refiere a sustancias de SNS-595 que contienen hasta 0,2% de compuesto 4 y menos de 1,0% de cualquier otro compuesto individual tal y como se reclama en la reivindicación 22. Esta característica de cantidad mínima, o ninguna de ciertas impurezas provee ciertas ventajas a las composiciones reclamadas. Por ejemplo, una solución acuosa que contiene la composición reivindicada mantiene no más que 1000 partículas ≥ 10 micrones por cada 10mL de la solución acuosa. Por favor ver párrafos [00102] y [00120] de la versión en inglés de la descripción. Por lo tanto, la característica técnica de la composición reivindicada es la cantidad reducida de las impurezas mencionadas. Las reivindicaciones 22-28 y 37 no se encuentran limitadas a composiciones farmacéuticas k, y por lo tanto un excipiente no es requerido en estas composiciones.
5. Las reivindicaciones 29-36 están dirigidas a soluciones acuosas que comprenden composiciones de SNS-595; tal y como se muestra en la descripción, estas soluciones acuosas son adecuadas para inyecciones o infusión intravenosa. (Ejemplo 3). Las reivindicaciones 29-36 contienen agua como un excipiente.
6. Los bajos niveles de Compuestos 4 y 5 en las reivindicaciones 3, 6, 8-11, 15, 17-19 son una característica química en las composiciones reclamadas y no meramente resultados a obtener. Tal y como se dijo arriba, la cantidad mínima, o nula, de las referidas impurezas en las composiciones reivindicadas son los rasgos que caracterizan las composiciones reclamadas.
7. En el conjunto reivindicatorio modificado, se cancelan las reivindicaciones 27, 29 y 31. En la medida de que la denegación del Examinador de las reivindicaciones anteriores 15 y 16 sea aplicable a las nuevas reivindicaciones 35 y 36, respectivamente, el alcance de

la protección que se busca en las reivindicaciones 35 y 36 es claramente diferente con respecto a las características que se mencionan en las reivindicaciones. Por ejemplo, la nueva reivindicación 35 depende de la nueva reivindicación 22 y menciona una composición que comprende 100 mg SNS-595 y 10 mL de agua, mientras que la composición no tiene más de 1000 partículas ≥ 10 micrones de la composición. La nueva reivindicación 36 depende de la nueva reivindicación 22, y está dirigida a una solución acuosa consistente de 100 mg de una sustancia SNS-595, o una sal o solvato de la misma, 450 mg de sorbitol, agua y ácido metansulfónico, en donde el ácido metansulfónico está presente en una cantidad para ajustar el pH de la solución acuosa a 2,5, y en donde el agua está presente en una cantidad para proveer un volumen de solución total de 10 mL. Por ello, la reivindicación 35 no requiere la presencia de sorbitol y ácido metansulfónico mencionados en la reivindicación 36, mientras que la reivindicación 36 no contiene la limitación del tamaño de partícula que se menciona en la reivindicación 35.

8. El Examinador señala a la mención de impurezas 1, 4 y 5 que se mencionan en estas reivindicaciones. En el pliego reivindicatorio modificado, los procesos y composiciones que se reivindican mencionan diferentes cantidades de impurezas 1, 4, 5, 6 y 7, individualmente o en varias combinaciones. El alcance de las reivindicaciones que se busca en cada reivindicación es diferente con respecto a la cantidad y tipo de impurezas mencionadas.
9. Con respecto a las reivindicaciones 1-3, 6, 8-14, 17, 20-27 y 31 la separación de impurezas las unas de las otras, no es relevante para los procesos reivindicados. Las reivindicaciones mencionan procesos para la síntesis de SNS-595 con cantidades mínimas, o falta de ciertas impurezas. La solicitud describe en detalle cómo realizar los varios pasos que se mencionan en las reivindicaciones, *ver* páginas 18-29 de la solicitud. Además, la solicitud demuestra, en los Ejemplos 1-3 que los procesos reivindicados producen la sustancia SNS-595 en la cual la cantidad de impurezas es reducida a los niveles que se mencionan en la presente reivindicaciones. Por lo tanto, las

24

reivindicaciones mencionan las características técnicas esenciales del proceso de una manera clara y concisa.

10. El Examinador dice que a las reivindicaciones 15-32 les falta novedad en vista de D1 (WO 2007/146335). Las reivindicaciones anteriores 15-32 se dirigen a composiciones que comprenden SNS-595 y generalmente corresponden a las nuevas reivindicaciones 22-37 que presentamos aquí.

11. D1 describe la preparación de SNS-595. Sin embargo, D1 no describe el Compuesto 4 ni el Compuesto 5, ni la referencia describe las cantidades de esos compuestos presentes en las composiciones SNS-595 preparadas de acuerdo con D1. La evidencia que se presenta aquí demuestra que las composiciones preparadas mediante el proceso descrito en D1 se difieren sustancialmente de las que se definen en las reivindicaciones presentes 22-37. Específicamente, la evidencia demuestra que las composiciones preparadas mediante el proceso descrito en D1 contienen el Compuesto 4 o el Compuesto 5 en cantidades superiores a las cantidades que se mencionan en las presentes reivindicaciones.

Se acompaña una copia de una Declaración de Gene C. Jamieson (en adelante, la "Declaración Jamieson"), la cual fue entregada a la Oficina de Marcas y Patentes de EE.UU. en relación con la Solicitud US No. 12/982,785 (expedida como US Patent No. 8,138,202). La Declaración Jamieson describe las cantidades de Compuesto 4 y de Compuesto 5 en las composiciones preparadas de acuerdo con el proceso descrito en D1.

Tal como se describe en la Declaración Jamieson, se hizo una síntesis de SNS-595 según el procedimiento descrito en D1. Ver Parágrafo 15 de la Declaración Jamieson. El análisis cuantitativo del material SNS-595 que se preparó de este modo, indicó que contenía 0,08% del Compuesto 4 y 0,13% del Compuesto 5. Ver Parágrafo 16 de la Declaración Jamieson. Es por ello que la composición preparada de acuerdo con el procedimiento sintético que se describe en D1 se difiere sustancialmente de la composición reivindicada, al menos porque contiene el Compuesto 4 y el Compuesto 5

en cantidades superiores a las cantidades que se mencionan en las presentes reivindicaciones.

12. Las reivindicaciones 29-36 se dirigen a soluciones acuosas que comprenden la composición de la reivindicación 22 y agua. La reivindicación 35 menciona, entre otras cosas, que la solución acuosa mantiene no más de 1000 partículas ≥ 10 micrones por mL de la solución acuosa. D1 no dice si las soluciones acuosas que se divulgan allí contienen partículas. Sin embargo, tal como se indica en la Declaración Jamieson, cuando 100 mg de las composiciones preparadas según el proceso descrito en D1 se solubilizaron en 10 mL de agua, se encontró que la solución acuosa resultante tenía 3632 partículas más grandes o iguales a 10 micrones. Ver Parágrafo 22(b) de la Declaración Jamieson. Estos resultados indican que las propiedades de las composiciones preparadas según el proceso que se describe en D1, por ejemplo, su propensión para formar partículas relativamente numerosas cuando son solubilizadas en agua, son de hecho, materialmente diferentes de las propiedades de las composiciones que se abarcan en las presentes reivindicaciones.

13. En vista de la evidencia que se menciona antes, la persona versada en la técnica entendería que las composiciones reivindicadas no se desprenden del proceso que se describe en D1. Por lo tanto, debe reconocerse la novedad de las presentes reivindicaciones. Si fuere necesario, considerar entregar con su respuesta una copia de la Declaración Jamieson adaptada para la presente solicitud.

14. Ahora bien, el Examinador dice que a las reivindicaciones 1-14 les falta el nivel inventivo frente a D1. Las anteriores reivindicaciones 1-14 se dirigen a procesos para preparar composiciones que comprendan SNS-595, y corresponden a las nuevas reivindicaciones 1-14 que se presentan aquí.

El problema que resuelve la presente solicitud es la provisión de una composición que comprende SNS-595 que reduce la formación de partículas cuando la composición SAS-595 se disuelve en una solución acuosa. Los procesos y las composiciones reivindicados resuelven el problema al reducir la impureza del Compuesto 4 por debajo de cierto nivel.

Tal como se dice a continuación, D1 no sugiere ni el problema resuelto ni la solución técnica que se alcanza por los procesos y composiciones reivindicados.

15. Las reivindicaciones 1-21 se dirigen a procesos para preparar composiciones SNS-595 que tienen cantidades sustancialmente reducidas de ciertas impurezas que pueden contribuir a la formación de partículas visibles y subvisibles cuando las composiciones SNS-595 son solubilizadas en agua, impactan la estabilidad de las composiciones o ambos de estos factores. Estas impurezas incluyen el Compuesto 4 y el Compuesto 5, según se menciona en las presentes reivindicaciones. Tal como se observa en la Declaración Jamieson, con base en el método utilizado en D1 para preparar SNS-595, estas impurezas habrían estado presentes en la sustancia SNS-595 preparada de este modo. Pero en D1 no se muestra ningún reconocimiento de que alguna de estas impurezas específicas estuvieran presentes, como tampoco reconocimiento de que ellas pueden contribuir a la formación de partículas en las soluciones acusas de SNS-595. La falta de reconocimiento en D1 de que el material particulado podría ser un problema, respalda el hallazgo de que en D1 no existió ninguna razón o motivación para minimizar ninguna de las impurezas.

16. Tal como se dijo antes, las composiciones preparadas de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en D1 se difieren considerablemente de las composiciones preparadas por los procesos reivindicados, al menos debido a que las composiciones obtenidas por los procesos de D1 contienen impurezas de los Compuestos 4 y 5 en cantidades superiores a las cantidades que se mencionan en las presentes reivindicaciones. De este modo, la evidencia disponible indica que el procedimiento de D1 no es eficaz para producir las composiciones de las limitaciones de las presentes reivindicaciones.

Las composiciones que son estables en cuanto al contenido de material particulado son importantes para medicamentos farmacéuticos inyectables, para que sean útiles como productos. La presente invención trata, entre otras cosas de un aspecto de estabilidad e idoneidad farmacéutica que inesperadamente se encontró es inherente en las composiciones obtenidas por el procedimiento en D1.

Por todo lo anteriormente expuesto y mencionado, la sociedad solicitante considera firmemente que la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones ahora aportadas son novedosas y poseen el nivel inventivo requerido.

Adjunto el comprobante de pago por concepto de reivindicaciones adicionales por valor de \$ 837.000.00, recibo No. 46537.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

8

EN LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE EE.UU.

Solicitud de: Anantha SUDHAKAR

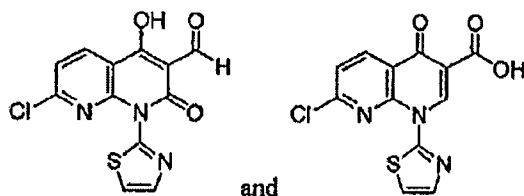
Continuación de Sol. No. 12/875,927

Para: COMPOSICIONES ESTABLES DE SNS-595 Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

DECLARACIÓN GENE C. JAMIESON SEGÚN LA SECCION 1.132 DEL C.F.R. 37

Yo Gene C. JAMIESON, declaro y manifiesto lo siguiente:

1. Se me ha pagado como consultor y actualmente trabajo como Director Ejecutivo der química, Manufactura y Controles de Sunesis Pharmaceuticals, Inc. La cesionaria de la solicitud de patente que se identifica arriba. Adjunto copia de mi hoja de vida como el **Exhibit A**.
2. Hago esta declaración como soporte a la patentabilidad de las Reivindicaciones 1-11 que se entregan junto con una Petición para Hacer Especial según el Programa de Examen Acelerado (en adelante, "la Petición") para la solicitud de patente que se identifica arriba.
3. Específicamente, tal como se explica abajo, esta declaración provee resultados de análisis cuantitativos para las cantidades del Compuesto 4 y del Compuesto 5 en preparaciones de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico (referido en adelante como "SNS-595") sintetizado de acuerdo con los procedimientos provistos en los documentos que se analizan aquí. Respectivamente, el Compuesto 4 y el Compuesto 5 tienen las fórmulas:

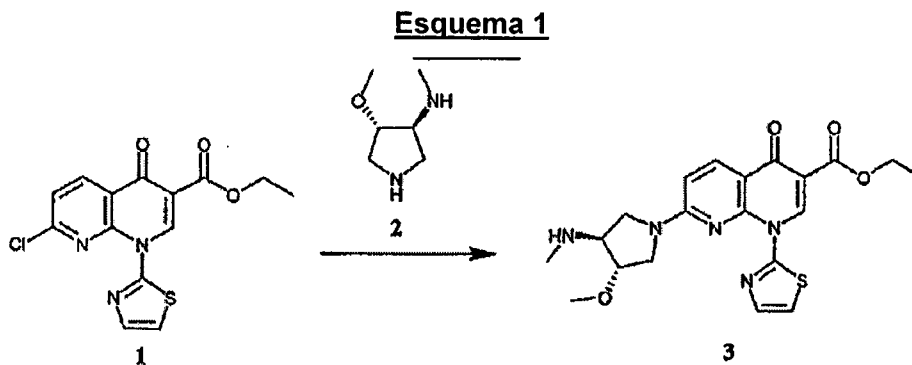


4. El Documento de Soporte de Examen Acelerado entregado como soporte de la Petición identifica entre otras, las siguientes referencias:

- a. U.S. Patent No. 5,817,669, expedida el 6 de octubre de 1998, Tomita *et al.* (en adelante, "la Patente '669").
- b. WO 2007/146335, publicada el 21 de diciembre de 2007, (en adelante, "la 'publicación 335'").
- c. WO 2010/078294, publicada el 8 de julio de 2010 (en adelante, "la 'publicación 294'").

Entiendo que se presentaron copias de la Patente '669, 'publicación 335' y 'publicación 294'

5. La síntesis de SNS-595 en la Patente '669 y en la 'publicación 294', en cada caso, procede tal como se muestra en el Esquema 1, por el Intermedio 1, el cual es reaccionado con el Compuesto 2 en la presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina para formar el Compuesto 3. El grupo éster del Compuesto 3 es hidrolizado para dar SNS-595



6. **Patente U.S. No. 5,817,669 (LA Patente '669')**. La Patente '669 divulga una síntesis de SNS-595 (llamado "ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico" y el Compuesto 1-1-1" en la patente) en el Ejemplo 3 "Serie C" en la columna 34, líneas 9-51 (párrafos marcados (1) a (3)). Los materiales de inicio en el párrafo (1) son ácido etil éster 7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (es decir, "Intermedio 1") y dihidroclorato de trans-3-

metoxi-4-metilaminopirrilodina (es decir, el "Compuesto 2"), los cuales son reaccionados en la presencia de trietilamina.

- a. La 'patente 669 divulga la síntesis del Intermedio 1 en el Ejemplo 1 "Serie A" de la columna 25, línea 55, a la columna 27, línea 6.
- b. La Patente '669 no provee una fuente o síntesis del Compuesto 2.
- c. El producto SNS-595 en la Patente '669 se caracteriza solamente en términos de su punto de fusión (290°-292°C (descompuesto)).
- d. La Patente '669 no provee cantidades del Compuesto 4 o del Compuesto 5 que puedan estar en la composición SNS-595.

7. Salvo que se indique otra cosa, por instrucciones de Sunesis Pharmaceuticals, Inc. las siguientes síntesis de las composiciones SNS-595 Por AMRI fueron hechas por AMRI (Albany NY) en su planta Rensselaer donde los Lotes 2122-B-R0-01-62-04 y 2456-B-R0-01-61-4 fueron fabricados por Nathan Reynolds, Ph.D, bajo la supervisión de Cameron Gibbs, Ph.D.; el Lote 1001H fue fabricado por AMRI bajo la supervisión de Kevin Flensted, Gerente de Producción, con supervisión R&D de Cameron Gibbs, Ph.D.; el Lote 09070058 fue fabricado por AMRI, concretamente por S. Eastman bajo la supervisión de M. Miklic. Revisé los registros de los lotes que Sunesis Pharmaceuticals, Inc., recibió de AMRI por estas fabricaciones. Salvo que se indique otra cosa, los análisis de las composiciones SNS-595 resultantes para las cantidades del Compuesto 4 y del Compuesto 5 fueron realizados por empleados de Sunesis Pharmaceuticals, Inc. (Patrick Yang, bajo la supervisión de Jeff Jacobs, Ph.D.) para los Lotes 2122-B-R0-01-62-04 y 2456-B-R0-01-61-4 y por AMRI, por instrucciones de Sunesis Pharmaceuticals, inc., para los Lotes 1001H y 09070058.

8. **Primera Reproducción de la síntesis de la Patente '669 (Lote 2122-B-R0-01-62-04.** Se preparó una síntesis de una composición SNS-595 de acuerdo con los métodos provistos en la patente '669, como se resume y con los cambios que se anota a continuación. Las estructuras del Intermedio 1, Compuesto 2 y Compuesto 3 según el Esquema 1.

- a. Intermedio 1. El Intermedio 1 se obtuvo de 50,6 g de ácido 2,6-dicloronicotínico según se describe en la patente '669 (ver por ej: col. 26, líneas 13, a col. 27, línea 7).
- b. Compuesto 2. En ausencia de una divulgación de una preparación del Compuesto 2 en la patente '669, este compuesto se preparó como el ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2 que se describe en la publicación '294 (ver párrafos [00178]-[00182]).
- c. Compuesto 3. Se hizo reaccionar el Intermedio 1 y el ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2 en la presencia de trietilamina y acetonitrilo a temperatura ambiente resultando en etil éster Compuesto 3.
- d. Composición SNS-595 (en adelante "Lote 2122-B-R0-01-62-04")
Se hidrolizó el Compuesto 3 con hidróxido de sodio en etanol para formar la composición SNS-595 zwitteriónica.

9. **Análisis cuantitativo del Lote 2122-B-R0-01-62-04 para el Compuesto 4 y el Compuesto 5.** La composición SNS-595 en el Lote 2122-B-R0-01-62-04 fue analizada cuantitativamente por HPLC externo de fase inversa estándar contra estándares de referencia calificados. En resumen, se hicieron soluciones de concentración estándar de referencia conocidos en diluyentes apropiados y se inyectaron para desarrollar un factor de respuesta. Se pesó una cantidad conocida de sustancia de fármaco SNS-595 y se diluyó igualmente al volumen. Las áreas pico de los compuestos 4 y 5 encontrados en el análisis del Lote 2122-B-R0-01-62-04 fueron comparadas con el factor de respuesta de área pico determinada por los análisis de solución estándar de referencia. Los resultados se expresaron en peso porcentaje de cada sustancia, compuesto 4 y compuesto 5 en el Lote 2122-B-R0-01-62-04.

10. Los resultados del análisis cuantitativo del Lote 2122-B-R0-01-62-04 indicaron que los porcentajes peso/peso del Compuesto 4 y del Compuesto 5 fueron de 0,052% y 0,106%, respectivamente.

11. **Segunda Reproducción de la Síntesis de la patente '669 (Lote 2456-B-R0-01-61-04).**

Los siguientes párrafos proveen detalles sobre una segunda síntesis de una composición preparada según los métodos de la patente '669. En resumen, los pasos para producir una composición SNS-595 (en adelante "Lote 3456-B-RO-01-61-04") fueron los mismos que se describen para el proceso anterior.

12. **Análisis cuantitativo del lote 2456-B-R0-01-61-04 para el Compuesto 4 y el Compuesto 5.** El análisis cuantitativo del Lote 2456-B-R0-01-61-04 que se hizo según se explicó arriba con respecto al Lote 2122-B-R0-01-62-04, indicó que la composición contenía 0,044% del Compuesto 4 y 0,077% del Compuesto 5.

13. **Conclusión.** Los resultados del análisis cuantitativo de los Lotes 2122-B-R0-01-62-04 y 2456-B-R0-01-61-04 demuestran que SNS-595 preparada según los anteriores procedimientos y de acuerdo a los señalados en la patente '669 contienen más de 0,02% del Compuesto 4 y más de 0,02% del Compuesto 5.

14. **WO 2007/146335 ("la publicación '335").** La Figura 2 de la publicación '335 provee un esquema sintético para preparar SNS-595. En este esquema, el Intermedio 1 (llamado Compuesto 5 en la publicación '335) y el ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2 (llamado compuesto 13 en la publicación '335) se hacen reaccionar en la presencia de trietilamina.

- a. La publicación '335 provee un esquema en la Figura 2 para la preparación del Intermedio 1, pero no provee detalles o caracterización.
- b. La síntesis del Compuesto 2 se muestra en el esquema provisto en la Figura 2 de la publicación '335. Los párrafos [00151]-[00154] de la publicación '335 proveen los pasos comenzando con diallilamina para producir el intermedio carboxilato de (3S,4S)-tert-butil-3-(bencilamino)-4-hidroxipirrolidin-1- (llamado compuesto 9 en la publicación '335). Los pasos subsiguientes para producir el Compuesto 2 se proveen en la Figura 2.

- c. El Intermedio 1 y el Compuesto 2 entran en contacto con trietilamina en los párrafos [00155]-[00156] para formar el Compuesto 3. La conversión subsiguiente a la composición SNS-595 se encuentra en el párrafo [00159].
- d. La publicación '335 no provee las cantidades del Compuesto 4 o del Compuesto 5 que puedan estar en la composición SNS-595 resultante.

15. **Reproducción de la publicación '335 (Lote 1001H).** Lo siguiente provee detalles sobre una síntesis de una composición SNS-595 preparada según los métodos que se indican en la publicación '335 con cambios anotados. En resumen se tomaron los siguientes pasos para preparar el Intermedio 1, Compuesto 2 y para hacer una reacción con el Intermedio 1 y el Compuesto 2 para producir una composición SNS-595. El Intermedio 1 y el Compuesto 2 se hicieron reaccionar en la presencia de trietilamina y acetonitrilo. La temperatura de la reacción se mantuvo inicialmente por debajo de 5°C y luego se subió a temperatura ambiente resultando en el Compuesto 3 que es el penúltimo precursor de la sustancia final en la forma de un etil éster. El etil éster fue luego hidrolizado con hidróxido de sodio para formar la composición SNS-595 zwitteriónica final (en adelante "Lote 1001H"). El Intermedio 1 se obtuvo según descripción de Tsuzuki et al. 2004. El Compuesto 2 se obtuvo según se describió para los Lotes 2122-B-R0-01-62-04 y 2456-B-R0-01-61-04. Se introdujo un grupo amino por reacción de un epóxido y amoniaco. Más tarde se introdujeron grupos metilo por métodos de permetilación. El etil péster intermedio final fue hidrolizado con hidróxido de sodio según se describió arriba.

16. **Análisis cuantitativo del Lote 1001H para el Compuesto 4 y el Compuesto 5.** El análisis cuantitativo del Lote 1001H que se hizo según se explicó arriba, indicó que la composición contenía 0,08% del Compuesto 4 y 0,13 del Compuesto 5.

17. **Conclusión.** Los resultados del análisis cuantitativo del Lote 1001H demuestran que SNS-595 preparada según los anteriores procedimientos y de acuerdo a los descritos en la publicación '335 contienen más de 0,02% del Compuesto 4 y más de 0,02% del Compuesto 5.

18. **WO 2010/078294 ("la publicación '294").** La publicación '294 divulga la síntesis de SNS-595 en los párrafos [00185] a [00187]. Los materiales de inicio son Intermedio 1

14

(llamado "compuesto 10" en la publicación '294) y ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2 (llamado "compuesto 8" en la publicación '294), los cuales se hacen reaccionar en la presencia de N,N'-diisopropiletilamina.

- a. La publicación '294 divulga la síntesis del Intermedio 1 en los párrafos [00183] a [00184].
- b. La publicación '294 divulga la síntesis del ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2 en los párrafos [00178] a [00182].
- c. La publicación '294 no provee las cantidades del Compuesto 4 o del Compuesto 5 que puedan estar en el producto de SNS-595.
- d. provee un esquema en la Figura 2 para la preparación del Intermedio 1, pero no provee detalles o caracterización.

19. **Reproducción de la publicación '294 (Lote 09070058).** Lo siguiente provee detalles sobre una síntesis de una composición SNS-595 preparada de acuerdo con los métodos de la publicación '294. Específicamente, la producción del Lote 09070058 siguió el proceso sintético que se describe en el proceso de la publicación '335 con las siguientes modificaciones.

El material de inicio ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2 (8 kg) se cargó en el reactor y se mezcló con acetonitrilo. Se agregaron 8,7 kg de N,N'-Diisopropiletilamina (DIPEA) a 0-5°C formando una suspensión con el ácido di-*p*-toluensulfónico del Compuesto 2. Se agregó el otro material de inicio, el Intermedio 1 (5,0 kg) y se subió la temperatura a 40-50°C. La reacción se agitó por 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto resultante, Compuesto 3, se aisló por filtración. Luego, el Compuesto 3, un intermedio de etil éster se sometió a hidrólisis, deshidratación y secado siguiendo los procedimientos estándar para producir la composición SNS-595 (en adelante "Lote 09070058").

20. **Análisis cuantitativo del Lote 09070058 para el Compuesto 4 y el Compuesto 5.**

Los datos analíticos cuantitativos replicados para el análisis de los Compuestos 4 y 5 en el Lote 09070058, según se explica arriba, son 0,0285% y 0,0277% para el compuesto 4 y 0,0262% y 0,0262% para el compuesto 5. La reproductibilidad de los resultados tomada en concierto con los datos de validación analítica sugiere que el método de medición puede cuantificar fácilmente las diferencias de impureza en lotes de diferentes procesos de manufactura a una precisión de 0,005%

21. **Conclusión** Los resultados del análisis cuantitativo del Lote 09070058 demuestran que SNS-595 preparada según el anterior procedimiento y con los descritos en la publicación '294 contiene más de 0,02% del Compuesto 4 y más de 0,02% del Compuesto 5.

22. **Análisis de Soluciones Acuosas.** Se prepararon soluciones acuosas a partir de las composiciones SNS-595 arriba descritas, en las cuales cerca de 100 mg fueron solubilizados en 10 mL de agua para producir lotes del producto del fármaco. Estos lotes de producto del fármaco fueron fabricados por AAI Pharma entre noviembre de 2004 y enero de 2007. Los lotes del producto del fármaco fueron colocados en programas de estabilidad y monitoreados para materia particulada visible y subvisible a 25° y 40°C siguiendo los procedimientos descritos en los parágrafos [0035] y [0037] de la especificación de la presente solicitud.

a. El Lote número 2122-B-RO-01-62-04 fue utilizado en la fabricación de lotes del producto del fármaco C04N072 y C04C019. Los resultados del análisis de particulado subvisible para estos lotes de producto de fármaco en el momento de la producción fueron 2642 conteos $\geq 10 \mu\text{m}$ y 70 conteos $\geq 25 \mu\text{m}$ para el lote C04N072 y 2946 conteos $\geq 10 \mu\text{m}$ y 88 conteos $\geq 25 \mu\text{m}$ para el lote C04C019 por contenedor (10 mL).

b. El Lote número 1001H fue utilizado en la fabricación del lote del producto del fármaco C06E016. Los resultados del análisis de particulado subvisible en el momento de producción para este lotes de producto de fármaco fue de 3632 conteos $\geq 10 \mu\text{m}$ y 78 conteos $\geq 25 \mu\text{m}$ por contenedor ((10 mL).

b

c. El Lote número 2456-B-R0-01-61-04 fue utilizado en la fabricación de lotes del producto del fármaco SNF002 y C07A004. Los resultados del análisis de particulado subvisible para estos lotes de producto de fármaco fueron: 27860 conteos $\geq 10 \mu\text{m}$ y 842 conteos $\geq 25 \mu\text{m}$ y 4027 conteos $\geq 10 \mu\text{m}$ y 257 conteos $\geq 25 \mu\text{m}$ ambos después de 6 meses, a 40°C respectivamente por contenedor (10 mL).

d. El lote de la sustancia del fármaco 09070058 fue utilizado en la fabricación del lote de producto del fármaco C08H026. Los resultados del análisis de particulado subvisible en el momento de producción para este lote de producto del fármaco fue de 830 conteos $\geq 10 \mu\text{m}$ y 15 conteos $\geq 25 \mu\text{m}$ por contenedor (10 mL).

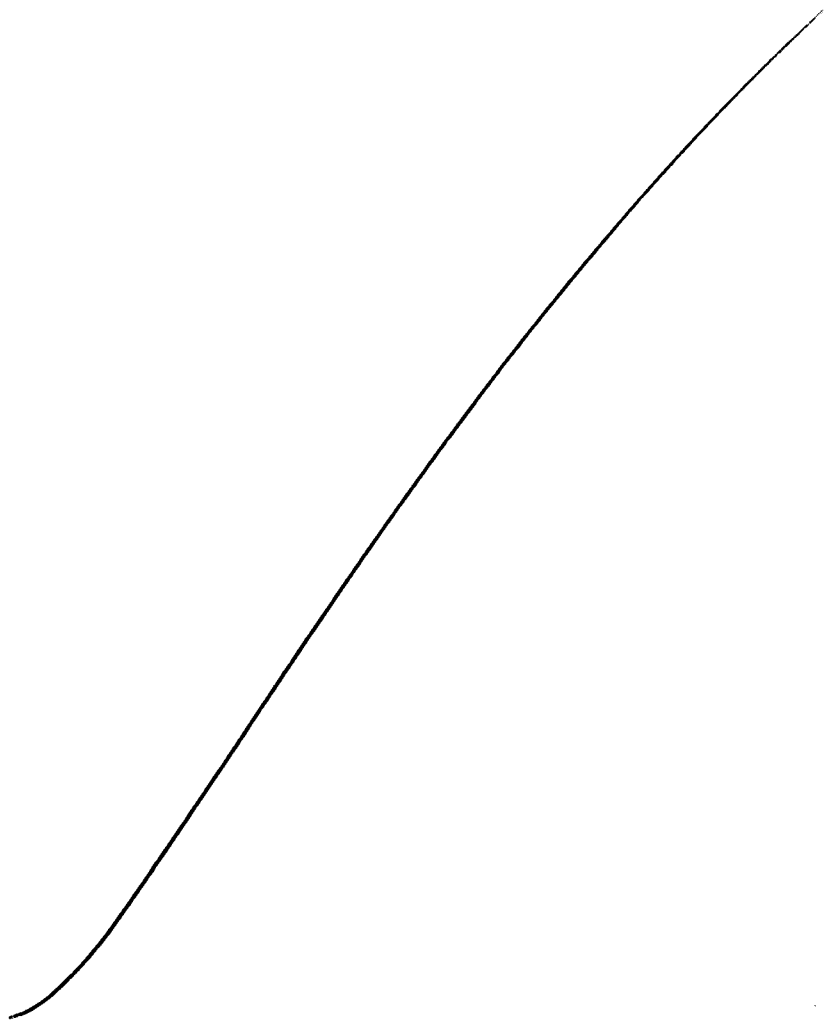
e. Los resultados de un análisis para particulados visibles indicaron que el lote de producto del fármaco SNF002 hechos a partir del lote de la sustancia del fármaco 2456-B-R0-01-61-04 produjeron partículas visibles en almacenamiento a 6 meses tanto a temperatura ambiente y bajo condiciones aceleradas.

23. **Conclusión** Los resultados de los análisis de las soluciones acuosas en el anterior párrafo demuestran que las composiciones SNS-595 preparadas de acuerdo con procedimientos de manufactura del producto del fármaco en una composición y concentración equivalentes y solubilizados en agua a cerca de 100 mg/mL no están esencialmente libres de partículas visibles o subvisibles y/o que no son estables, es decir, producirán partículas visibles y subvisibles en una relación proporcional a las cantidades de los Compuestos 4 y 5, cuando son almacenadas hasta por 2 años.

24. Manifiesto que todas las declaraciones que hago aquí de mi conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas basadas en información y convicción creo que son verdaderas y además que estas declaraciones fueron hechas con el conocimiento de que declaraciones intencionalmente falsas y similares son castigadas por multa o prisión, o ambos, según la Sección 1001 del Título 18 del Código de EE.UU. y pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente que se expida con base en ella

Fecha: 30 de diciembre de 2010

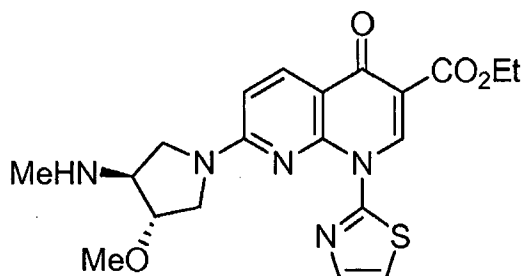
Firma Gene C. Jamieson



Reivindicaciones

1.- Un procedimiento para preparar una sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico, que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 3



3

con una primera base acuosa seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio seguido por neutralización con un ácido orgánico o inorgánico para obtener un hidrato de ácido (2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico primario;

(b) deshidratar el hidrato de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico primario del paso (a) con un solvente higroscópico a una temperatura de entre 25-80°C y hacer reaccionar el producto deshidratado con una segunda base acuosa seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio seguido por la neutralización con un ácido orgánico o inorgánico para obtener un hidrato de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico secundario; y

(c) deshidratar el hidrato de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico secundario obtenido en el paso (b) con un solvente higroscópico a una temperatura de entre 25-80°C, para obtener la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

2.- El proceso de la reivindicación 1, en donde las primera y segunda bases acuosas son hidróxido de sodio.

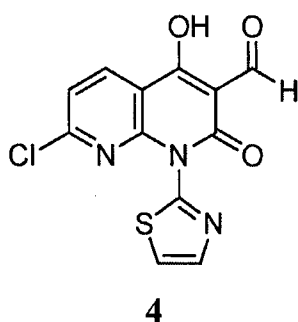
3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el ácido en las neutralizaciones de los pasos (a) y (b) es seleccionado de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico y ácido nítrico.

4. El proceso de la reivindicación 1, en donde el ácido en las neutralizaciones de los pasos (a) y (b) es ácido acético.

5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el solvente higroscópico en la deshidratación de los pasos (b) y (c) es seleccionado de etanol, metanol, isopropanol y acetona.

6. El proceso de la reivindicación 1, en donde el solvente higroscópico en la deshidratación de los pasos (b) y (c) es etanol.

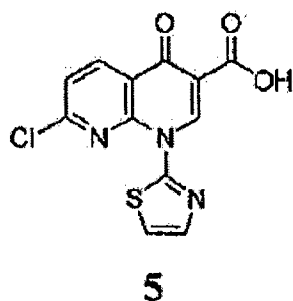
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico obtenida del paso (c) comprende de 0 a 0,02% del Compuesto 4:



basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico obtenida del paso (c) comprende de 0 a 0,01% del Compuesto 4.

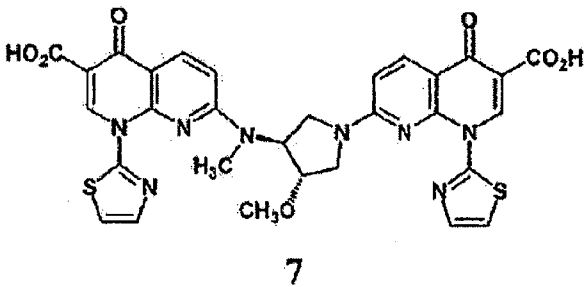
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico obtenida del paso (c) comprende de 0 a 0,02% del Compuesto 5:



20

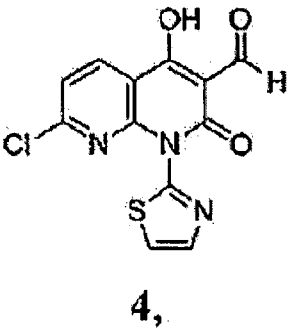
basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico obtenida del paso (c) comprende de 0 a 0,1% del Compuesto 7:

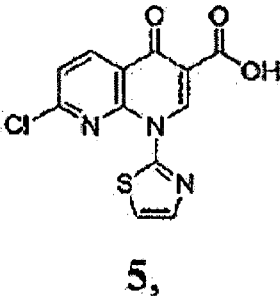


basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico obtenida del paso (c) comprende:
0 a 0,01% del Compuesto 4:

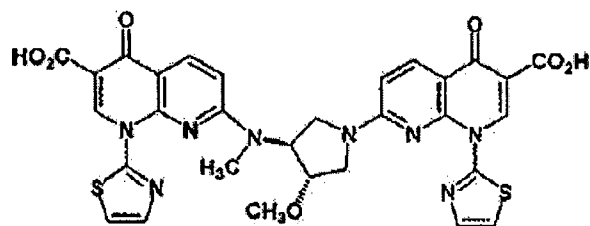


0 a 0,02% del Compuesto 5:



Y 0 a 0,01% del Compuesto 7:

21

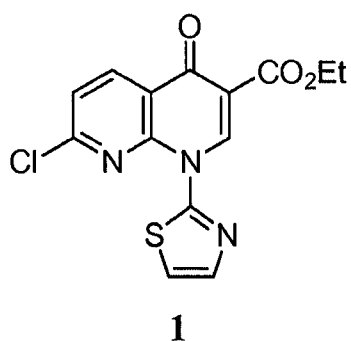


7

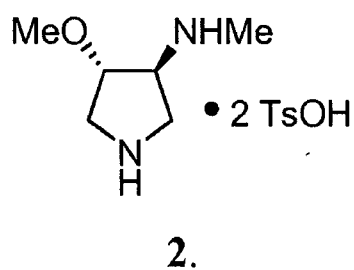
basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

12. El proceso de la reivindicación 1, en donde el Compuesto 3 es obtenido por reacción del Compuesto 1:

22



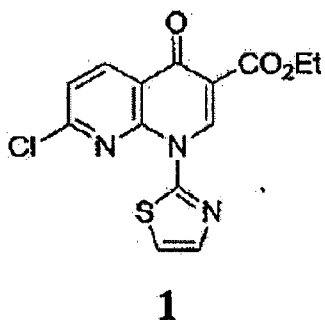
con el Compuesto 2



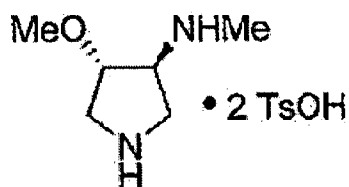
en la presencia de N,N-diisopropiletilamina y agua para obtener el Compuesto 3.

13. Un proceso para preparar una sustancia pura de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 1

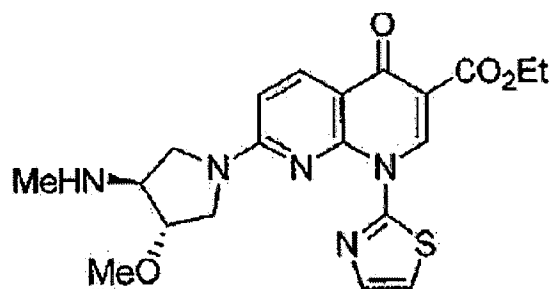


con el Compuesto 2



2

en la presencia de N,N-diisopropiletilamina y agua para obtener Compuesto 3 puro:



3;

(b) hacer reaccionar el Compuesto 3 puro con una base acuosa seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio seguido por neutralización con un ácido orgánico o inorgánico para obtener un hidrato de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico primario; y

(b) deshidratar el hidrato de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico primario obtenido en el paso (a) con un solvente higroscópico a una temperatura de entre 25-80°C para obtener la sustancia pura de (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

14. El proceso de la reivindicación 13, en donde la base es hidróxido de sodio.

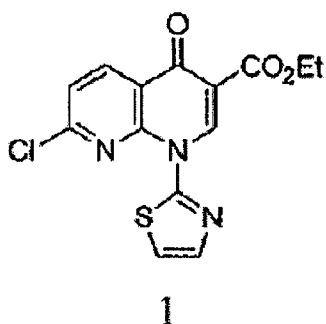
15. El proceso de la reivindicación 13, en donde el ácido es seleccionado de ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

16. El proceso de la reivindicación 13, en donde el ácido es ácido acético.

17. El proceso de la reivindicación 13, en donde el solvente es etanol o metanol.

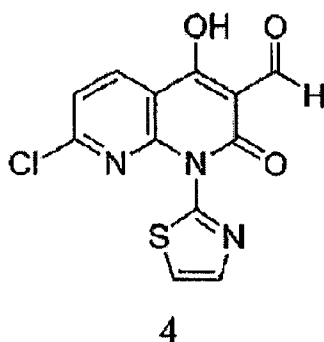
18. El proceso de la reivindicación 13, en donde el solvente es etanol.

19. El proceso de la reivindicación 13, en donde el Compuesto 3 en el paso (a) comprende de 0 a 0,1% del Compuesto 1.



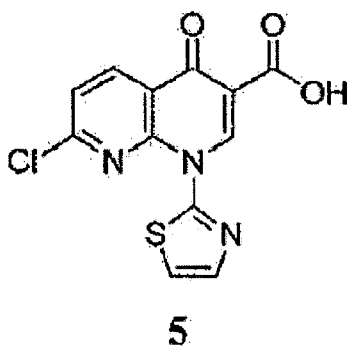
basado en el peso total del Compuesto 3

20. El proceso de la reivindicación 13, en donde la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico en paso (c) comprende de 0 a 0,01% del Compuesto 4:



basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico

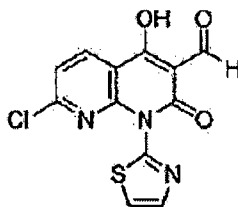
21. El proceso de la reivindicación 13, en donde la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico obtenida en paso (c) comprende de 0 a 0,02% del Compuesto 5:



Basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

22. Una composición que consiste de una sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-

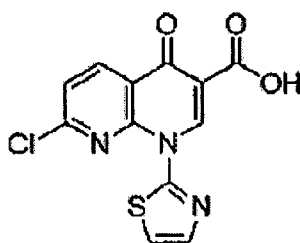
carboxílico sustancialmente pura, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico sustancialmente pura comprende ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico, o una sal o solvato del mismo, y de 0 a 0,02% del Compuesto 4:



4

y menos de 1,0% de otros compuestos basados en el peso total de una sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico sustancialmente pura.

23. La composición de la reivindicación 22, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico comprende además hasta 0,02% del Compuesto 5:



5

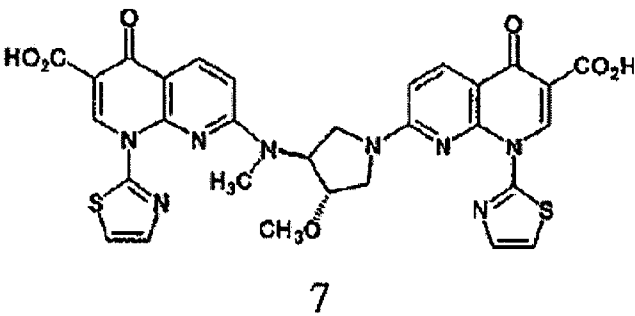
basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

24. La composición de la reivindicación 22, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico comprende hasta 0,03% del Compuesto 4 y del Compuesto 5 combinada con base en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

25. La composición de la reivindicación 22, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico comprende hasta 0,01% del Compuesto 4 basado en el peso total

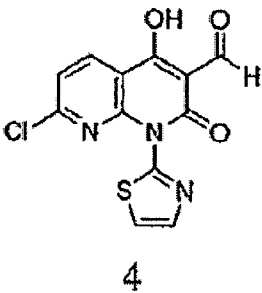
de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

26. La composición de la reivindicación 22, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico comprende además hasta 0,1% del Compuesto 7.

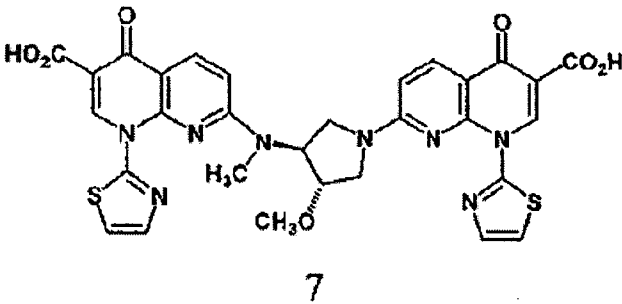


basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

27. La composición de la reivindicación 22, la cual es una composición consistente de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico, o una sal o solvato de la misma, hasta 0,02% peso/% del Compuesto 4:



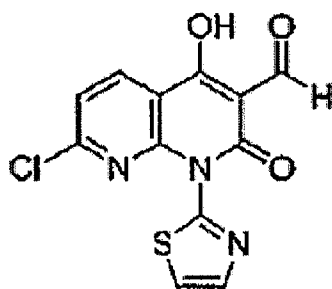
y hasta 0,1% peso/% del Compuesto 7:



basado en el peso total de la composición.

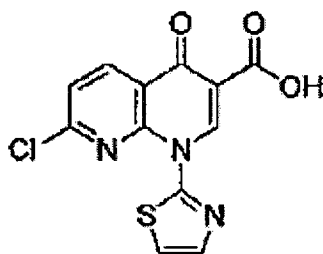
27

28. La composición de la reivindicación 22, la cual es una composición consistente de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, o una sal o solvato de la misma, hasta 0,02% peso/% del Compuesto 4:



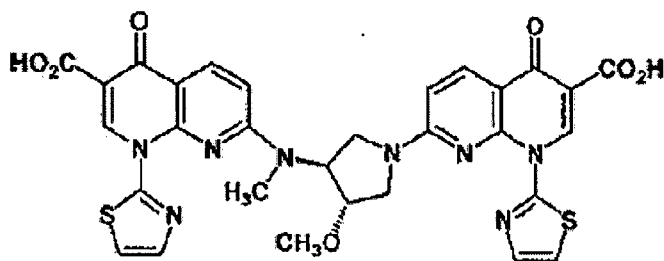
4,

hasta 0,02% peso/% del Compuesto 5



5,

y hasta 0,1 peso/% del Compuesto 7:

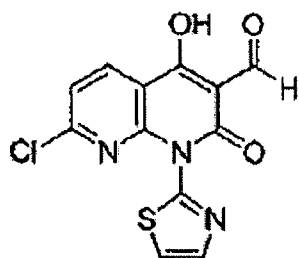


7

basado en el peso total de la composición

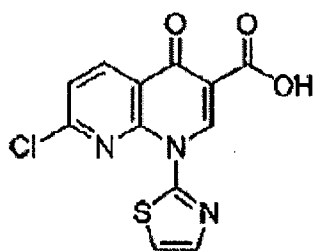
29. Una solución acuosa que comprende la composición de la reivindicación 22, en donde la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico consiste de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, o una sal o solvato de lo mismo, hasta 0,02% peso/% del Compuesto 4:

28



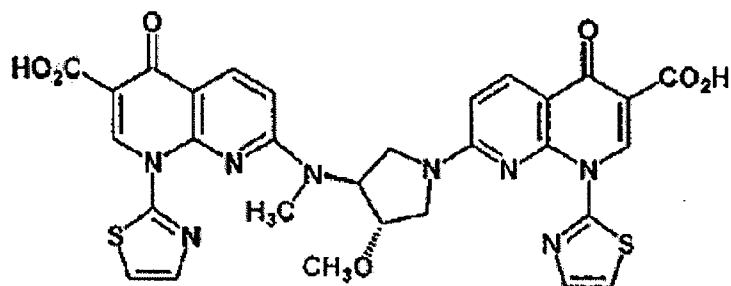
4,

hasta 0,02 peso/% del Compuesto 5



5,

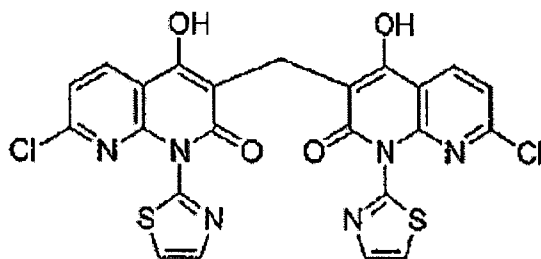
Y hasta 0,1 peso/% del Compuesto 7:



7,

.basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

30. Una solución acuosa que comprende la composición de la reivindicación 22, en donde la sustancia de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico comprende hasta 0,02% del Compuesto 6:



6

basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

31. La composición de la reivindicación 30, en donde la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico comprende hasta 0,01% del Compuesto 6 basado en el peso total de la sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico.

32. La composición de la reivindicación 30, en donde la composición está libre de partículas visibles y subvisibles por al menos un mes a partir de la fecha de producción.

33. Una solución acuosa que comprende la composición de la reivindicación 22.

34. La composición de la reivindicación 33, en donde la composición comprende además ácido metansulfónico en una cantidad para proveer a la solución un pH de 2,5.

35. Una solución acuosa que comprende la composición de la reivindicación 22, en donde 100 mg de sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico, o una sal o solvato de la misma, está presente por cada 10 mL de la composición, y en donde la composición no tiene más de 1000 partículas ≥ 10 micrones por 10 mL de la composición.

36. Una solución acuosa que comprende la composición de la reivindicación 22, en donde la solución acuosa consiste de 100 mg de sustancia de ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico, o una sal o solvato de la misma, 450 mg de sorbitol, agua y ácido metansulfónico, en donde el ácido metansulfónico está presente en una cantidad para ajustar el pH de la solución acuosa a 2,5, y en donde el agua está presente en una cantidad para proveer un volumen de solución total de 10 mL.

37. La composición de la reivindicación 22, en donde el ácido (+)-l,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-l,8-naftiridina-3-carboxílico está presente como un hidrato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 116537

Bogotá D.C., Octubre 31 de 2014 - 11:39:54

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197078011	30/10/2014	1.357.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	658439471	31/10/2014	515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
27 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	837.000.00
			<u>\$837.000.00</u>

SON: **OCHOCIENTOS TREINTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-038188- -00007-0000

Fecha: 2014-10-31 11:50:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 30

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

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

, Octubre 31 de 2014 - 11:39:55