

No. 09-082396- -00016-0000

Fecha: 2013-10-31 16:48:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 23

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : **011** Evento : **378** Actuación : **412**

Referencia : Expediente No. **09-082396**

Asunto : Solicitud de patente para SAL DE NAPADISILATO DE
5-(2-([6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)
HEXIL]AMINO)-1-HIDROXIETIL)-8-
HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA
DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β 2

Solicitante : ALMIRALL, S.A.

I. RECURSO DE REPOSICION

Yo, Luz Clemencia de Páez, obrando como apoderada de la sociedad ALMIRALL S.A., por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que, debidamente notificada de la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013, interpongo en su contra *RECURSO DE REPOSICIÓN* para que sea revocada, y en consecuencia se emita una decisión que se ajuste a la legalidad, salvaguardando los derechos de defensa y del debido proceso de mi representada.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

Teniendo en cuenta que la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013 me fue notificada oficialmente por fijación en lista del 24 de septiembre de 2013 y desfijada el 24 de octubre de 2013, el término para interponer el presente recurso en su contra expira el 31 de octubre de 2013; por lo tanto, me encuentro dentro de la oportunidad legal para el efecto.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1. Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Señor Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1. Revocar la Resolución No. 5233 del 19 de febrero de 2013, por la cual se concedió una patente de invención.

3.1.2. Negar la patente de invención denominada SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUNOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 , **“por las razones expuestas en la parte considerativa.”**

3.2. En la parte motiva de la providencia, se hace referencia a los siguientes fundamentos principales de la decisión:

3.2.1. “Que mediante Resolución 5233 del 19 de febrero de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio concedió patente de invención a la creación denominada “SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-[[6-(2,2-

DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 ”, con fundamento en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención es estudio cumplió con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.”

- 3.2.2. “Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 05 de abril de 2013 con el No. 09-082396-00012-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad ALMIRALL S.A. (sic) interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan: [...]”

A continuación se citan los argumentos del apoderado de la sociedad opositora, LAFRANCOL S.A.S., mediante los cuales insiste en la falta de novedad y nivel inventivo de la patente solicitada en este asunto, “refiriéndose a los documentos US 3007923, DE 1113690, GB 869511, DE 2323215, US 3929768, DE 4129535, US 482934, US 3053865 y US 3104246”

- 3.2.3. “Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

[...]

Por lo tanto, esta Oficina considera que los documentos mencionados no anulan la novedad ni el nivel inventivo de la sal reivindicada.”

[...]

Ahora bien, con referencia al nivel inventivo de la sal formada por el compuesto base 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA y por el ANIÓN (ÁCIDO

NAFTALEN-1,5-DISULFÓNICO), una nueva revisión de esta Oficina mostró que la sal puede derivarse de manera evidente del estado de la técnica, como en su momento se advirtió (Oficio 15104), considerando que el compuesto base 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO]-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA se había dado a conocer en el documento D1 y el ANIÓN (ÁCIDO NAFTALEN-1,5-DISULFÓNICO) se había dado a conocer en el documento D2. [...]” –el subrayado y resaltado es mío–

“Por lo anteriormente expuesto, se considera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, se halla mérito para revocar la decisión impugnada comoquiera que no se ajusta a lo establecido en la norma aplicable.”

IV. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Tal y como se demostrara en desarrollo de las presentes alegaciones, la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013 está **viciada de nulidad** por falta de aplicación de las normas que regulan el derecho de defensa y del debido proceso, previstas en la Constitución Política y el Código Contencioso Administrativo; en consecuencia, dicha providencia deberá ser revocada ordenándose dar el trámite respectivo al presente asunto, para que sea tomada una decisión que se ajuste a la legalidad.

Considero pertinente llamar respetuosamente la atención de este Despacho, sobre el hecho que la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina prevé en su artículo 144 que, “Los asuntos sobre propiedad industrial no

comprendidos en la presente Decisión, serán regulados por la legislación nacional de los Países Miembros.”

De acuerdo con lo anterior, es evidente que el trámite de los recursos, por no tener regulación expresa en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se orienta por las reglas de nuestra legislación interna, esto es, la Constitución Política y el Código Contencioso Administrativo (CCA) teniendo en cuenta el carácter de esta Entidad.

Pues bien, la Constitución Política ha previsto como uno de los DERECHOS FUNDAMENTALES en su artículo 29, lo siguiente:

“El debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas.

Nadie podrá ser juzgado sino conforme a las leyes preexistentes al acto que se le imputa, ante juez o tribunal competente y con observancia de la plenitud de las formas propias de cada juicio.” –se subraya–

Por su parte, el artículo 59 del CCA señala en cuanto a las decisiones en la vía gubernativa, lo siguiente:

“Concluido el término para practicar pruebas, y sin necesidad de auto que así lo declare, deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es del caso.

La decisión resolverá todas las cuestiones que hayan sido planteadas y que aparezcan con motivo del recurso, aunque no lo hayan sido antes.” –se subraya-

Para el presente asunto se advierte claramente, de acuerdo con una revisión de las piezas procesales que obran en el expediente de la referencia y a las cuales hizo referencia expresa este Despacho al proferir la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013, la ostensible violación del derecho de defensa de mi representada por la falta de aplicación de las normas del debido proceso.

En efecto, la decisión tomada por la Resolución objeto de la presente impugnación ha resuelto un hecho nuevo, que no fue planteado en el recurso por el apoderado del opositor contra la decisión tomada por Resolución No. 5233 del 19 de febrero de 2013.

Así, se está revocando la Resolución antes mencionada, por la cual se había otorgado legítimamente el privilegio de patente de la invención solicitada en este asunto a mi representada, la sociedad ALMIRALL S.A., pero bajo una nueva consideración del Despacho, claramente puesta de presente así en la Resolución objeto del presente recurso.

Esto se advierte sin lugar a dudas, teniendo en cuenta precisamente las consideraciones del Despacho en la providencia objeto de impugnación, en donde me permito destacar las siguientes:

- (i) “Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

[...]

Por lo tanto, esta Oficina considera que los documentos mencionados no anulan la novedad ni el nivel inventivo de la sal reivindicada."

- (ii) "Ahora bien, con referencia al nivel inventivo de la sal formada por el compuesto base 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO]-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA y por el ANIÓN (ÁCIDO NAFTALEN-1,5-DISULFÓNICO), una nueva revisión de esta Oficina mostró..." –subrayado y resaltado fuera de texto-

Los anteriores hechos permiten demostrar de manera flagrante la ilegalidad del procedimiento llevado a cabo por el Despacho en este asunto, que vicia de nulidad la decisión tomada por Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013.

Esta violación de la legalidad se hace más ostensible aún, si se tiene en cuenta que por medio de la providencia en comento se ha declarado agotado el trámite de la vía gubernativa, impidiendo que mi representada pueda ejercer su derecho de defensa, presentando argumentos en favor de la patentabilidad de su invención, controvirtiendo el nuevo argumento que ahora esgrime este Despacho en la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013 como se ha analizado con anterioridad.

Ahora bien, el hecho que el Despacho haya señalado que, "como en su momento se advirtió (Oficio 15104)...", para con base en esta consideración proceder a negar el privilegio de la patente solicitada por mi representada, no le otorga ninguna sustento jurídico válido a la decisión de revocar la Resolución No. 5233, pues tal y como esta Entidad lo pone en evidencia, se trató de un hecho expuesto en su oportunidad, discutido en el momento procesal

correspondiente, esto es en el escrito de respuesta a las objeciones formuladas en el Oficio No. 15104, que se consideró superado cuando el Señor Superintendente de Industria y Comercio procedió a conceder el privilegio de la patente solicitada mediante Resolución No. 5233 del 19 de febrero de 2013.

Así las cosas, es evidente que una decisión que se ajuste a la legalidad, deberá ordenar la revocatoria de la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013 y por tanto, en el entendido que fueron discutidos y aceptados los argumentos de la respuesta al Oficio No. 15104 en la etapa procesal correspondiente, habiéndose considerado procedente conceder el privilegio de la patente para la invención denominada SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-([6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO)-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 a nombre de la sociedad ALMIRALL S.A., deberá procederse a confirmar la Resolución No. 5233 del 19 de febrero de 2013, toda vez que no se consideraron suficientes los argumentos del recurso presentado por el apoderado de la sociedad opositora para revocarla.

Ahora bien, si en gracia de discusión este Despacho considerara que no hay mérito para conceder la patente solicitada, comedidamente solicito que, en aras de salvaguardar el debido proceso y el derecho de defensa de mi representada, se ordene devolver el expediente para que se efectúe un segundo requerimiento con las nuevas objeciones planteadas, en el entendido que son el resultado de “una nueva revisión de esta Oficina”, para que mi representada tenga la oportunidad de presentar argumentos en favor del nivel inventivo, y por ende de la patentabilidad de su invención.

Precisamente este Despacho ya ha tenido oportunidad de tomar una decisión en el mismo sentido, cuando ha considerado que existen hechos nuevos que podrían motivar una decisión diferente.

Me refiero a la Resolución No. 56683 del 27 de septiembre de 2013 proferida en el expediente 08-064068, de la cual se adjunta copia al presente caso como prueba, en la cual se ordenó revocar la Resolución por la cual se había negado la patente solicitada, disponiendo devolver el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones para que se practicara un nuevo examen de patentabilidad, bajo las siguientes consideraciones:

“Por lo anotado, en este caso al resolverse el recurso de reposición se incluyeron puntos nuevos no comprendidos o contemplados en el anterior.

Así las cosas, considera este Despacho que no se dio estricta aplicación al principio del debido proceso, pues no se dio oportunidad al interesado de controvertir las nuevas razones de la negación, por lo que resulta del caso efectuar nuevo examen de patentabilidad en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.”

Por lo tanto, de conformidad con los principios de ECONOMÍA, CELERIDAD, EFICACIA, IMPARCIALIDAD y CONTRADICCIÓN previstos en el artículo 3º del CCA, respetuosamente solicito se tome la misma decisión en este caso, por ser los mismos hechos los que se debaten, ordenando se devuelva el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones para que se efectúe un segundo examen de fondo de conformidad con lo previsto en el artículo 45 de la Decisión

486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se dé oportunidad legal a mi representada de presentar argumentos a favor de la patentabilidad de su invención.

No obstante lo anterior, si este Despacho considera que la invención de mi representada carece del requisito de NIVEL INVENTIVO, comedidamente solicito tener en cuenta los siguientes argumentos a favor de la patentabilidad de la invención solicitada:

Ha señalado este Despacho en la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013, que la invención solicitada en el expediente de la referencia carece del requisito de NIVEL INVENTIVO debido a la existencia previa de los documentos D1 (WO 2006122788) y D2 (US 2006/0205949), por considerar que las enseñanzas de estos documentos permiten derivar de manera obvia y evidente la invención solicitada por mi representada en el expediente de la referencia.

Al respecto este Despacho señala en la Resolución objeto de la presente impugnación que, “El hecho de que el mecanismo de acción o el número de centros básicos de los compuestos base del documento D2 sean diferentes de los del compuesto base de esta solicitud, no es obstáculo para que el químico normalmente conocedor de la materia ensaye las diversas sales que es capaz de formar el compuesto base de interés....”.

Sobre el particular vale la pena destacar que, de acuerdo con el Manual del Pacto Andino para establecer la falta o presencia de actividad inventiva, es necesario e imprescindible demostrar porqué un experto en la materia hubiera tenido en cuenta las características técnicas del estado de la técnica y también la obviedad para, con base en dichas enseñanzas, llegar a la invención que se objeta.

Tal y como se tuvo oportunidad de mencionar en el escrito de respuesta al Oficio No. 15104, no solo existe diferencia técnica entre D1 y D2 con la presente invención, sino que además quedó demostrado que un experto en la materia no hubiera tenido en cuenta las enseñanzas del estado de la técnica para llegar a la misma.

De hecho, cabe recordar que en el caso del número de los centros básicos de los compuestos base de D2 sean diferentes de los del compuesto base de la presente solicitud, mi representada no se limitó a divulgar este hecho, sino que ha demostrado que esta diferencia apunta hacia una mayor dificultad para el compuesto base de la presente invención en cuanto a la obtención de sales cristalinas en general y obtener una sal heminapadisilato siguiendo la misma aproximación del ejemplo D2 en particular. A este respecto, se adjunta como prueba al presente escrito una declaración de un experto en la que confirma el hecho mencionado y otros más.

Es más, la superioridad de la ventaja técnica de la presente invención con respecto a D2 ha quedado plenamente soportada, cuando se ha demostrado que la sal heminapadisilato de la presente invención es mucho más estable que la sal heminapadisilato del compuesto de D2 e incluso mucho más estable que la sal mononapadisilato del compuesto de D2 (cabe recordar que la sal heminapadisilato D2 es solamente un intermedio para llegar a la sal mononapadisilato y por ello, el objetivo de D2 es obtener una sal mononapadisilato estable). Estos resultados comparativos permiten evidenciar sin lugar a dudas la presencia de la ventaja técnica de la presente solicitud con respecto al estado de la técnica.

Por lo tanto, se demuestra así que la invención solicitada por mi representada en el expediente de la referencia si cumple con el requisito de NIVEL INVENTIVO, toda vez que, tal y como ha quedado demostrado, la misma “no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”, conforme lo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

V. PETICION

Con base en los anteriores hechos, comedidamente solicito a su Despacho:

- 5.1. Revocar la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013.
- 5.2. Confirmar la Resolución No. 5233 del 19 de febrero de 2013, por la cual se concedió el privilegio de patente para la invención denominada SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2 , a favor de mi representada, la sociedad ALMIRALL S.A.

VI. PETICIÓN SUBSIDIARIA

Si este Despacho llegare a considerar que no hay mérito para revocar la Resolución No. 55305 del 18 de septiembre de 2013, respetuosamente solicito ordenar se devuelva el expediente al señor Director de Nuevas Creaciones con el fin de efectuar un segundo requerimiento, con fundamento en lo establecido en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

VII. PRUEBAS

Solicito respetuosamente a este Despacho tener como pruebas en este asunto todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente de la referencia y adicionalmente las siguientes:

7.1. Resolución No. 56683 del 27 de septiembre de 2013 proferida en el expediente 08-064068.

7.2. Declaración rendida por FRANCES CARRERA, en su calidad de Ingeniero Químico de Sarriá, Barcelona, con Maestría en Química Analítica de la Universitat Ramon Llull, Barcelona, en la cual hace constar acerca del nivel inventivo de la patente solicitada en el presente asunto.

VIII. ANEXOS

Me permito adjuntar al presente, copia de los documentos citados en el acápite de pruebas del presente escrito.

IX. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre de la sociedad recurrente en el presente asunto es ALMIRALL S.A. y su dirección es:

Ronda Del general Mitre 151,
E-08022 Barcelona,
España

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho, o en mi oficina de abogado ubicada en la carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

T.P.A. 23.555

C.C. 35.456.344


COLO-17153-0841-001-9
SCT\SCT\ID-254539\WPC17153
No. M-2013-254539\SCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:	)	
Carlos PUIG DURAN et al.	)	
Application No.: 12/526,090	)	Group Art Unit: 1627
§ 371 Date: October 8, 2009	)	Examiner: Ramachandran, Umamaheswari
For: NAPADISYLATE SALT OF 5-(2-	)	Confirmation No.: 3754
{[6-(2,2-DIFLUORO-2-	)	
PHENYLETHOXY)HEXYL]AMINO}	)	<u>VIA EFS-WEB</u>
-1-HYDROXYETHYL)-8-	)	
HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE	)	
AS AGONIST OF THE BETA 2	)	
ADRENERGIC RECEPTOR	)	

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132 OF FRANCESC CARRERA

I, Francesc CARRERA, declare as follows:

Qualifications

1. I am a Chemical Engineer graduated from the Chemical Institute of Sarrià, Barcelona. I obtained a Master of Science degree in analytical chemistry from the Universitat Ramon Llull, Barcelona.
2. I am member of the Sociedad Española de Cromatografía y Técnicas Afines (Spanish Society of Chromatography and Related Techniques) and a founding member of the Sociedad Española de Espectrometría de Masas (Spanish Society of Mass Spectrometry).

3. I have worked in Laboratorios Almirall ("Almirall") for more than 20 years, all of them in Research and Development of new chemical entities. I am currently the Head of Analysis in the Research and Development Department, where I currently supervise 41 employees.
4. During the last seven years, I have been the main person responsible for the salt screening and polymorphism studies of all new molecules that have achieved clinical development in Almirall. As a result, I am familiar with the processes involved in the preparation, analysis, and suitability assessment of salts needed for clinical development purposes.
5. I understand this Declaration will be filed in support of the patentability of the claims pending in U.S. Application No. 12/526,090 ("the '090 application"). I have reviewed the pending claims with proposed amendments in the '090 application, attached as **Exhibit A**. I understand that the '090 application is currently assigned to Almirall.

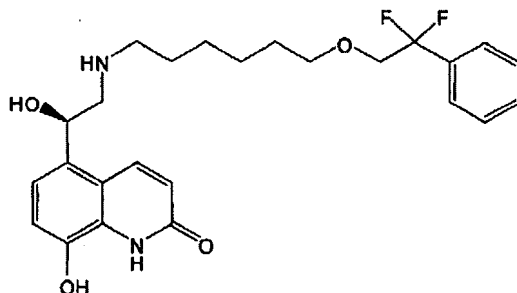
Preparation of crystalline salts

6. Obtaining a crystalline salt is an essential step for a drug to be administered using a dry powder for an inhalation device. The crystallinity of the active ingredient is one of the factors that determines the solid-solid interactions between the active ingredient and the inhaler carrier. The use of an amorphous (or partially amorphous) drug substance for inhalation is undesirable because it is less stable and could lead to a strong adsorption of the molecule to the carrier,

which would result in a delivery of less than the fully intended dose of the drug to the lungs.

7. 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, which we have named "abediterol" and which is the parent compound of the salts recited in the claims of the instant application, is an amorphous solid. At the present time, in order to develop this active ingredient as a dry powder for inhalation, we must obtain a crystalline salt, as mentioned in the previous paragraph.
8. In general, the selection of suitable anions or cations for preparing salts for a given compound is carried out through a salt screening process. When a salt screening process is started, the probability of success depends on the objective of the salt selection and the nature of the molecule. In general, however, when preparing a given salt of a particular molecule, there is no certainty that the specific salt would be formed. If the objective is to obtain a more soluble salt, then potential acids or bases to test may be selected according to certain factors, for example, structure, polarity, and pKa, among others. While it is not certain that a suitable salt for a given molecule will actually be obtained for this purpose, in my experience, an acceptable soluble salt is generally easier to obtain than a crystalline salt. That is, if the objective of the salt selection is to obtain a crystalline salt of a molecule that is prone to forming oils or amorphous solids, such as abediterol, the probability of success is less (sometimes even zero) than if the objective is to obtain an acceptable soluble salt.

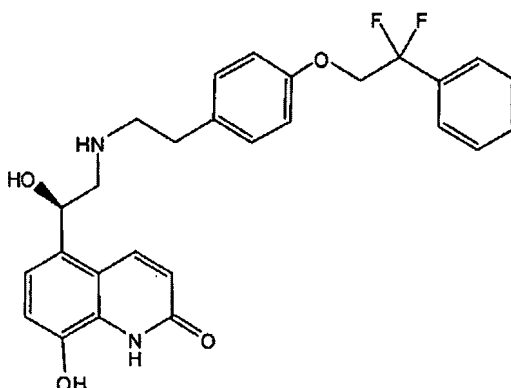
9. The formation of a stable crystalline salt of abediterol was not an easy task. As it can be observed from the figure below, one side of the molecule has a polar zone, with an aromatic system having an amide, a phenolic group, a secondary alcohol and a basic amine. All of these moieties give a relatively high polarity to that portion of the molecule. On the other hand, the "tail" of this molecule is relatively lipophilic due to the aliphatic chain and the final aromatic ring. Obtaining a crystalline salt for this kind of molecule, having a relatively polar moiety in one portion of the molecule and a lipophilic moiety in another portion, is usually a hard task and it is not possible to predict beforehand whether one would be able to obtain a crystalline salt of a given compound. Indeed, before starting the salt screening process, I did not have an expectation as to whether we would be successful in preparing a crystalline salt of abediterol, not only with the napadisylate anion, but with *any other anion*. The task of preparing crystalline salts can be very difficult, and sometimes even impossible, so that, on occasion, clinical development of other similar promising molecules has been cancelled at Almirall due to the failure to obtain a suitable crystalline salt.



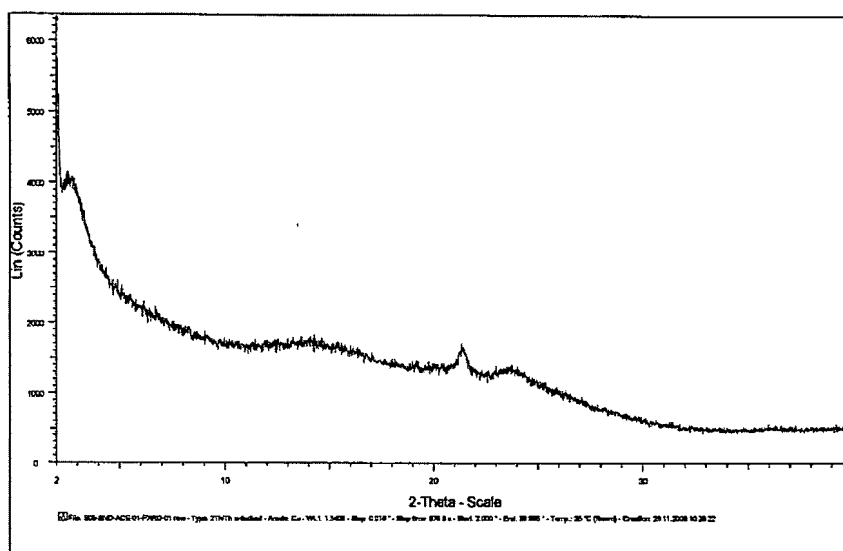
Chemical structure of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one ("abediterol")

10. I supervised a comprehensive salt screening of the free base of abediterol. None of the usual pharmaceutically acceptable acid counterions for inhalation drugs (e.g., hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, tartaric, malic, and maleic counterions) produced a salt with enough crystallinity to be useful in the development of a dry powder inhalation drug. As mentioned above, before starting the salt screening experiments, we did not know whether we would be able to prepare *any* suitable crystalline salt of abediterol, including any napadisylate salts. Under the conditions used in the experiment, the inventors were able to obtain a suitable crystalline salt only when they used naphthalene-1,5-disulfonic acid (i.e., napadisylate salt). The formation of this crystalline salt was not a trivial process. In most of the experiments driven to obtain a crystalline salt, only oils or amorphous solids were obtained. For example, as disclosed at page 9 of the as-filed specification (WO 2008/095720, attached as **Exhibit B**). The inventors were able to obtain crystalline salts of abediterol only with the napadisylate anion, despite testing a broad range of pharmaceutically acceptable counterions (fumaric, succinic, sulphuric, 1-hydroxy-2-naphthoic, L-tartaric, D-tartaric, hydrochloric, methylsulfonic, p-toluensulfonic, naphthalensulfonic, L-mandelic, D,L-mandelic, citric, 1S-camphor-10-sulfonic, L-malic, L-aspartic, L-pirotglutamic and 1,5-disulfonic). Out of all acids tested, only the napadisylate salts were crystalline enough to have the desired properties such as being non-hygroscopic, non-deliquescent and had a relatively high melting point that enabled them to be micronized and used in inhalation devices.

11. Other attempts to obtain crystalline napadisylate salts of similar promising candidate molecules have been performed at Almirall. In the last 8 years, I have been involved in, or directly supervised, about 10 different salt screening studies. For example, in the salt screening of the molecule shown below, which is similar to the free base of compounds claimed in the present application, only oils and amorphous solids were obtained with the napadisylate salt counterion.



Chemical structure of 5-[(1R)-2-({2-[4-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one.



Powder X-Ray diffraction pattern of napadisylate salt of 5-[(1R)-2-({2-[4-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, showing that the obtained salt is non crystalline.

12. Although crystalline salts were obtained with other counterions for 5-[(1R)-2-({2-[4-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, no crystalline napadisylate salt was obtained for that compound. Therefore, the fact that crystalline napadisylate salts can be prepared for a given compound is not an indication that crystalline napadisylate salts can be obtained for any other molecule, even if the structure of those molecules is similar.

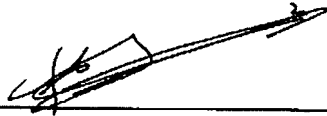
Conclusion

13. At Almirall, obtaining a crystalline salt is a requirement for the development of a new chemical entity as a dry inhalation powder. In this patent application, the inventors describe the procedure to obtain a crystalline napadisylate salt of 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1(R)-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one. Several attempts were made to obtain a suitable crystalline salt of the free base of that compound with no success. As clearly shown by completely unsuccessful attempts to prepare crystalline napadisylate salts of other compounds, the preparation of a crystalline napadisylate salt of a given compound is unpredictable.
14. I hereby declare that all the statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further, that these statements are made with the knowledge that willful

false statements so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

8 June 2012

Date

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Francesc Carrera', written over a horizontal line.

Francesc Carrera

PATENTE

No. de Expediente de Abogado 09605.0055-00000

EN LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

En re a la Solicitud de Patente de:)
)
Carlos PUIG DURAN et al.) Unidad de Trabajo Técnico: 1627
)
Solicitud No.: 12/526,090) Examinador: Ramachandran,
) Umamaheswari
)
§ 371 Fecha: Octubre 8, 2009) Confirmación No.: 3754
)
Para: SAL DE NAPADISILATO DE 5-(2-{{6-)
(2,2-DIFLUORO-2-) **VIA EFS-WEB**
FENILETOXI)HEXIL]AMINO}-1-)
HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-)
ONA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR)
ADRENÉRGICO BETA 2)

Comisionado de Patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

Señor:

DECLARACIÓN DE FRANCESC CARRERA CONFORME A 37 C.F.R. §1.132

Yo, Francesc CARRERA, declaro lo siguiente:

Credenciales

1. Soy Ingeniero Químico graduado del Instituto Químico de Sarriá, Barcelona. Cursé la Maestría en Química Analítica de la Universitat Ramon Llull, Barcelona.
2. Soy miembro de la Sociedad Española de Cromatografía y Técnicas Afines y miembro fundador de la Sociedad Española de Espectrometría de Masas.

3. He trabajado en Laboratorios Almirall ("Almirall") por más de 20 años, siempre en Investigación y Desarrollo de nuevas entidades químicas. Actualmente me desempeño como Jefe de Análisis del Departamento de Investigación y Desarrollo, donde actualmente superviso a 41 empleados.

4. Durante los últimos siete años he sido el principal responsable por los estudios de filtrado de sales (*salt screening*) y polimorfismo de todas las nuevas moléculas que han logrado el desarrollo clínico en Almirall. Por consiguiente, estoy familiarizado con los procesos involucrados en la preparación, análisis y evaluación de aptitud de las sales necesarias para fines de desarrollo clínico.

5. Entiendo que esta Declaración será presentada como soporte a la patentabilidad de las reivindicaciones pendientes en la Solicitud de Estados Unidos No. 12/526,090 ("la solicitud '090"). He revisado las reivindicaciones pendientes con las enmiendas propuestas en la solicitud '090, adjuntas como **Anexo A**. Entiendo que la solicitud '090 actualmente ha sido cedida a Almirall.

Preparación de sales cristalinas

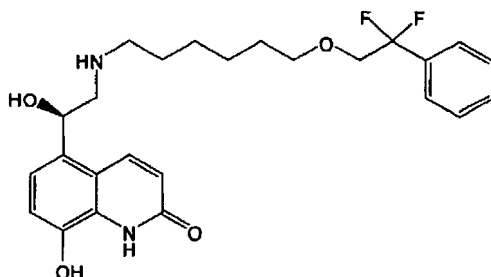
6. La obtención de una sal cristalina es un paso esencial para un medicamento a ser administrado usando un polvo seco para un dispositivo de inhalación. La cristalinidad del ingrediente activo es uno de los factores que determina las interacciones sólido-sólido entre el ingrediente activo y el inhalador. El uso de una sustancia de fármaco amorfo (o parcialmente amorfo) para la inhalación no es deseable porque es menos estable y podría dar lugar a una fuerte adsorción de la molécula al inhalador, lo que podría resultar en la entrega de una dosis menor a la dosis completa prevista del medicamento a los pulmones.

7. La 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1h)-ona, que hemos llamado "abediterol" y que es el compuesto original de las sales enumeradas en las reivindicaciones de la presente solicitud, es un sólido amorfo. En este momento, para desarrollar este ingrediente activo en forma de polvo seco para inhalación, debemos obtener una sal cristalina, tal y como se menciona en el párrafo anterior.

8. Por lo general, la selección de los aniones o cationes adecuados para preparar sales para un compuesto dado se realiza a través de un proceso de filtrado de sales. Cuando se inicia un proceso de filtrado de sales, la probabilidad de éxito depende del objetivo de la selección de la sal y la naturaleza de la molécula. Sin embargo,

generalmente cuando se prepara una sal dada de una molécula en particular, no es seguro que se vaya a formar la sal específica. Si el objetivo es obtener una sal más soluble, entonces se pueden seleccionar ácidos o bases posibles para poner a prueba de acuerdo a ciertos factores, como por ejemplo estructura, polaridad, y pKa, entre otros. Si bien no es seguro que se obtenga una sal adecuada para una molécula determinada para este fin, en mi experiencia, generalmente es más fácil obtener una sal soluble aceptable que una sal cristalina. Es decir, si el objetivo de la selección de la sal es obtener una sal cristalina de una molécula que es propensa a formar aceites o sólidos amorfos, tales como el abediterol, la probabilidad de éxito es menor (a veces incluso de cero) que si el objetivo es obtener una sal soluble aceptable.

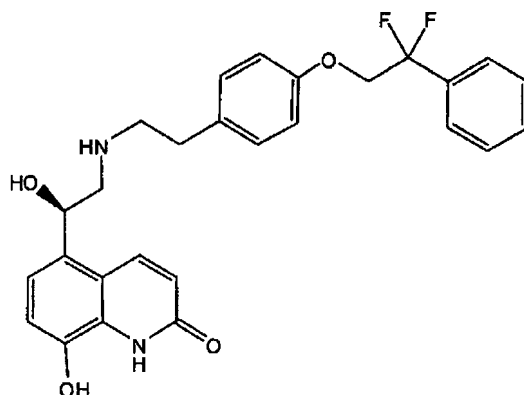
9. La formación de una sal cristalina estable de abediterol no era una tarea fácil. Como se puede observar en la figura abajo, un lado de la molécula tiene una zona polar, con un sistema aromático que tiene una amida, un grupo fenólico, un alcohol secundario y una amina básica. Todas estas fracciones le dan una polaridad relativamente alta a esa parte de la molécula. Por otro lado, la "cola" de esta molécula es relativamente lipófila debido a la cadena alifática y el anillo aromático final. La obtención de una sal cristalina para este tipo de molécula, que tiene una fracción relativamente polar en una porción de la molécula y una fracción lipófila en otra porción, es por lo general una tarea difícil, y no es posible predecir con anterioridad si se podría obtener una sal cristalina de un compuesto dado. De hecho, antes de iniciar un proceso de filtrado de sales, yo no tenía ninguna expectativa de si tendríamos éxito en la preparación de una sal cristalina de abediterol, no sólo con el anión napadisilato, sino con *cualquier otro anión*. La tarea de preparar sales cristalinas puede ser muy difícil, y a veces hasta imposible, de tal manera que, en algunas ocasiones, se ha cancelado el desarrollo clínico de otras moléculas similares prometedoras en Almirall, debido a la imposibilidad de obtener una sal cristalina adecuada.



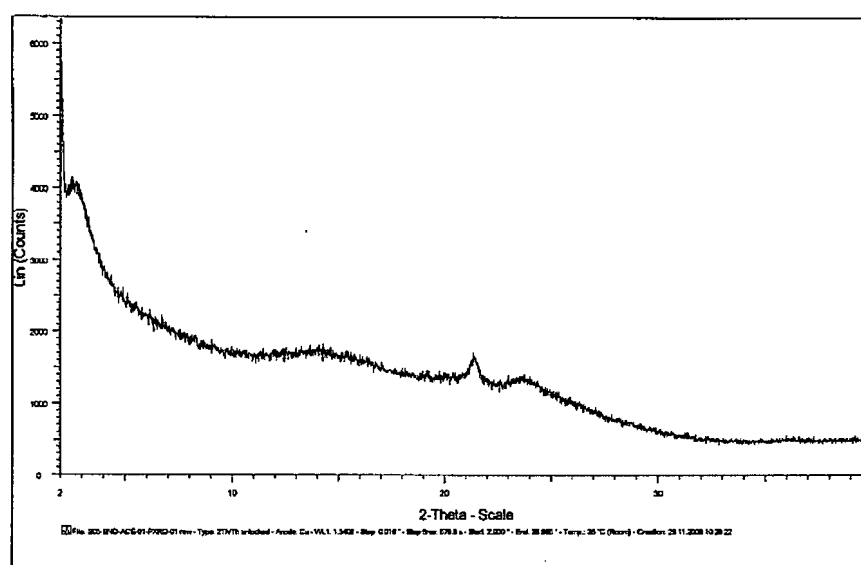
Estructura química de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1h)-ona ("abediterol")

10. Supervisé un proceso integral de filtrado de sales de la base libre de abediterol. Ninguno de los contraiones de ácido farmacéuticamente aceptables habituales para los medicamentos de inhalación (por ejemplo, contraiones clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, tartáricos, málicos y maleicos) produjo una sal con suficiente cristalinidad para ser útil en el desarrollo de un medicamento de polvo seco para inhalación. Tal y como se menciona arriba, antes de empezar los experimentos de filtrado de sales, no sabíamos si seríamos capaces de preparar *alguna* sal cristalina de abediterol adecuada, incluidas las sales de napadisilato. En las condiciones utilizadas en el experimento, los inventores fueron capaces de obtener una sal cristalina adecuada sólo cuando utilizaron ácido naftaleno-1,5-disulfónico (es decir, sal de napadisilato). La formación de esta sal cristalina no fue un proceso trivial. En la mayoría de los experimentos realizados para obtener una sal cristalina solo se obtuvieron aceites o sólidos amorfos, por ejemplo, tal y como se revela en la página 9 de las especificaciones presentadas (WO 2008/095720, adjunto como **Anexo B**). Los inventores lograron obtener sales cristalinas de abediterol únicamente con el anión napadisilato, a pesar de probar con una amplia variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables (fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, D-tartárico, clorhídrico, metilsulfónico, p-toluensulfónico, naftalensulfónico, L-mandélico, D, L-mandélico, cítrico, 1S-canfor-10-sulfónico, L-málico, L-aspartico, L-pirolglutámico y 1,5-disulfónico). De todos los ácidos probados, solo las sales de napadisilato eran lo suficientemente cristalinas para tener las propiedades deseadas, tales como ser no higroscópico, no deliquescente y con un punto de fusión relativamente alto que les permitiera ser micronizados y utilizados en dispositivos de inhalación.

11. En Almirall se han realizado otros intentos por obtener sales cristalinas de napadisilato de moléculas candidatas similares prometedoras. En los últimos 8 años, he participado en o directamente supervisado cerca de 10 estudios diferentes de filtrado de sales. Por ejemplo, en el filtrado de sales de la molécula mostrada a continuación, que es similar a la base libre de los compuestos reivindicados en la presente solicitud, se obtuvieron únicamente aceites y sólidos amorfos.



Estructura química de 5-[(1R)-2-({2-[4-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona.



Patrón por difracción de rayos-X de sal de napadisilato de 5-[(1R)-2-({2-[4-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona, que muestra que la sal obtenida es no cristalina.

12. Aunque se obtuvieron sales cristalinas con otros contraiones para 5-[(1R)-2-({2-[4-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona, no se obtuvo ninguna sal cristalina de napadisilato para ese compuesto. Por consiguiente, el hecho de que se puedan preparar sales cristalinas de napadisilato para un compuesto dado no es una indicación de que pueden obtenerse sales

crystalinas de napadisilato para cualquier otra molécula, incluso si la estructura de esas moléculas es similar.

Conclusión

13. En Almirall, la obtención de una sal cristalina es un requisito para el desarrollo de una nueva entidad química como un polvo seco para inhalación. En la presente solicitud de patente, los inventores describen el procedimiento para obtener una sal cristalina de napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1h)-ona. Se realizaron varios intentos para obtener una sal cristalina adecuada de la base libre de dicho compuesto, los cuales no tuvieron éxito. Tal y como muestran claramente los intentos completamente fallidos para preparar sales cristalinas de napadisilato de otros compuestos, la preparación de una sal cristalina de napadisilato de un compuesto dado es impredecible.

14. Por medio de la presente declaro que todas las declaraciones realizadas en la presente son de mi propio conocimiento y que a mi leal saber y entender son verdaderas; afirmo, además, que estas declaraciones fueron realizadas con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionales y similares son punibles por multa o encarcelamiento, o ambos, de conformidad con la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos, y que dichas declaraciones falsas intencionales pueden poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier patente emitida a partir de la misma.

08 de junio de 2012
Fecha

(Firma ilegible)
Francesc Carrera

MAM\MAM\ID-254501\WPC17153

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56683

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-064068

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 81053 del 27 de diciembre de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE UN SENSIBILIZADOR DE INSULINA", con fundamento en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de novedad.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 07 de febrero de 2013 con el No. 08-064068-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución el cual se resolvió mediante la Resolución No. 36981 del 20 de junio de 2013 confirmando la decisión de negar la patente solicitada, puesto que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con el requisito de nivel inventivo.

TERCERO: Que contra la Resolución No. 36981 mencionada se interpuso nuevo recurso de reposición el 01 de agosto de 2013, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Considera el recurrente que *"Tal y como se demostrara en desarrollo de las presentes alegaciones, la Resolución No. 36981 del 20 de junio de 2013 está viciada de nulidad por falta de aplicación de las normas que regulan el derecho de defensa y del debido proceso, previstas en la Constitución Política y el Código Contencioso Administrativo; en consecuencia, dicha providencia deberá ser revocada ordenándose dar el trámite respectivo al presente asunto, para que sea tomada una decisión que se ajuste a la legalidad."*

Señala que la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina prevé en el artículo 144 que *"Los asuntos sobre propiedad industrial no comprendidos en la presente Decisión, serán regulados por la legislación nacional de los Países Miembros."* y agrega que de acuerdo con lo anterior *"es evidente que el trámite de los recursos, por no tener regulación expresa en la Decisión 486..., se orienta por las reglas de nuestra legislación interna, esto es, la Constitución Política y el Código Contencioso Administrativo (CCA) teniendo en cuenta el carácter de esta Entidad."*

Luego de transcribir el artículo 29 constitucional y el 59 del CCA señala que *"Para*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56683

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-064068

el presente asunto se advierte claramente, de acuerdo con una revisión de las piezas procesales que obran en el expediente de la referencia y a las cuales hizo referencia expresa este Despacho al proferir la Resolución No. 36981 del 20 de junio de 2013, la ostensible violación del derecho de defensa de mi representada por la falta de aplicación de las normas del debido proceso. En efecto, la decisión tomada por la Resolución objeto de la presente impugnación ha resuelto un hecho nuevo, que no fue motivo de la decisión tomada por la Resolución No. 81053 del 27 de diciembre de 2012 y por ende del recurso de reposición que presentara a nombre de mi poderdante en contra de dicha providencia."

Explica a continuación que este nuevo hecho hace relación a que "por Resolución No. 36981 del 20 de junio de 2013, se está confirmando la Resolución 81053 del 27 de diciembre de 2012 que negó la patente solicitada por mi poderdante, pero por una razón diferente a la que motivó la decisión inicialmente tomada en este asunto. Y esto se advierte sin lugar a dudas, teniendo en cuenta precisamente las consideraciones del Despacho en la providencia objeto de impugnación,..."

CUARTO: Que si bien de acuerdo con lo establecido por el artículo 70 del Código Contencioso Administrativo "No podrá pedirse la revocación directa de los actos administrativos respecto de los cuales el peticionario haya ejercitado los recursos de la vía gubernativa", en este caso particular, habiéndose negado la patente por falta de novedad, al resolverse el recurso se tuvo en cuenta una razón distinta a la primeramente considerada, en efecto mediante la Resolución 36981 se decidió confirmar la determinación de negar la patente pero por no cumplimiento del requisito de nivel inventivo, de manera que bien puede estarse frente a un asunto nuevo comoquiera que la confirmación de la decisión de negar no fue por la misma causa, esto es, falta de novedad.

Por lo anotado, en este caso al resolverse el recurso de reposición se incluyeron puntos nuevos no comprendidos o contemplados en el anterior.

Así las cosas, considera este Despacho que no se dio estricta aplicación al principio del debido proceso, pues no se dio oportunidad al interesado de controvertir las nuevas razones de la negación, por lo que resulta del caso efectuar nuevo examen de patentabilidad en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Adicionalmente, debe pronunciarse la Oficina con respecto a la división de la solicitud propuesta en el radicado número 08-064068-00007-0000.

Por lo anteriormente expuesto, resulta procedente la revocatoria invocada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de

Página 2 de 3

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56683

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-064068

Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 36981 del 20 de junio de 2013, por medio de la cual se confirmó la decisión de denegar la patente solicitada.

ARTÍCULO SEGUNDO: Disponer la continuación del trámite, en consecuencia se ordena practicar nuevo examen de fondo y dar traslado al solicitante de todos los documentos relevantes para decidir la patentabilidad de la materia reivindicada. Adicionalmente debe resolverse la petición de división de solicitud presentada el 10 de octubre de 2012.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, y a la sociedad opositora GYNOPHARM S.A., entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 27 Sep 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
Luz Clemencia de Páez
cavelier@cavelier.com, clientes@cavelier.com

Doctora
Eliana Isaura Moreno B.
negocios@optimum-co.com

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia "
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez "
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez "