

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-082396- -00008-0000
Fecha: 2012-11-23 08:32:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 09.082.396
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 β2**
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Fecha : 6 de agosto de 2009

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **15104** notificado por fijación en lista del 28 de agosto de 2012.

2. Mediante oficio No. **15104** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Excepción de la patentabilidad

El examinador ha expuesto:

- El objeto de las reivindicaciones 15 a 17 no es patentable.

2.2 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso:

El Examinador ha expuesto:

- El uso de las reivindicaciones 7 y 18 a 19 no es patentable.

2.3 Reivindicaciones:

De manera resumida, el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- Reivindicación 1: no es clara debido al empleo del término '*sal cristalina*', ya que ésta no se caracteriza apropiadamente.
- Reivindicaciones 1, 2, 4 y 5: no son claras debido al empleo del término '*solvato*', ya que no se encuentran soportados en la descripción, señalando los obtenidos o probados.
- Reivindicaciones 6 y 8: no son claras debido a la expresión '*una cantidad terapéuticamente eficaz*', la cual se refiere a un resultado a alcanzar.
- Reivindicaciones 7 y 19: no son claras debido a que indican un uso que puede darse al compuesto reivindicado.
- Reivindicaciones 8 y 12 a 14: no son claras ni concisas debido al empleo de las frases '*uno o más ingredientes activos adicionales*', '*sales que se reivindican en las solicitudes de patente...*' y '*compuestos reivindicados en las solicitudes de patente...*', debido a que son imprecisos.
- Reivindicación 9: no es clara debido al empleo de los términos '*corticosteroide*', '*agente anticolinérgico*' e '*inhibidor de PDE4*', debido a que hace que se obtenga un número indefinido de composiciones, de las cuales no se encuentra soporte en la descripción.
- Reivindicaciones 8 a 14: no se encuentran soportadas en la descripción.

2.4 Análisis de patentabilidad

2.4.1 Nivel inventivo

El Examinador considera que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: WO2006122788y D2: US 2006/0205949 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. Específicamente se afirma que la persona medianamente versada en la materia se vería suficientemente motivada para formar sales cristalinas mononapadisilato y/o heminapadisilato de acuerdo a lo divulgado en D2 con el compuesto 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona conocido en el estado de la técnica en D1, con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.

Siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 15 a 17 han sido eliminadas.
- Las reivindicaciones 7 y 18 a 19 han sido eliminadas.
- Las reivindicaciones 1, 2 y 3 se han combinado para formar la nueva reivindicación 1.
- Se ha eliminado el término '*sal cristalina*' de la reivindicación 1.
- La reivindicación 1 se ha limitado para referirse a la sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.
- La reivindicación 4 (nueva 2) ha sido modificada.
- La reivindicación 5 ha sido eliminada.
- La reivindicación 6 (nueva 3) ha sido modificada eliminando el término '*una cantidad terapéuticamente eficaz*'.
- Las reivindicaciones 8 a 14 han sido eliminadas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no

hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado".

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente

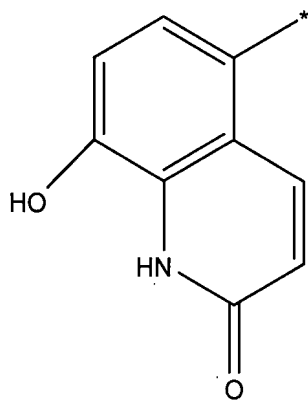
CAVELIER

ABOGADOS

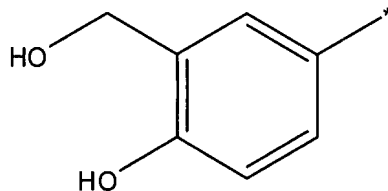
la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Tal como queda reflejado en el nuevo juego de reivindicaciones, la presente solicitud se refiere a la sal de heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona de fórmula(I).

En primer lugar, cabe mencionar que D1 además de mencionar el compuesto 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, describe también varios compuestos con estructuras químicas distintas y que son también agonistas $\beta 2$. Por ello cualquiera de los compuestos descritos en D1 hubiera sido seleccionado para modificaciones futuras ya que no existe ninguna indicación en D1 que hubiera motivado un experto en la materia a seleccionar este compuesto. De hecho, partiendo de D1 y a la vista de los compuestos ejemplificados en D1, un experto en la materia no se hubiera motivado en seleccionar el ejemplo 14 y 5, ya que de los 18 ejemplos de D1, solamente éstos dos ejemplos (5 y 14) tienen el fragmento hidroxiquinolina (ver la fórmula IIA), y el resto de los ejemplos presentan el fragmento fenilo di-sustituido, en particular el radical 2-(hidroximetil)fenilo (ver fórmula IIb).



IIa



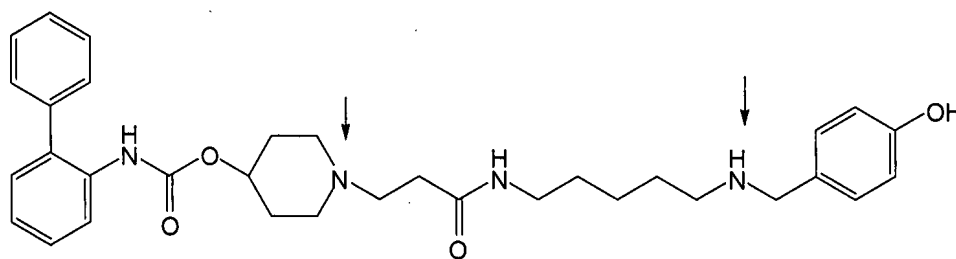
IIb

En segundo lugar, D2 se refiere a la sal mononapadisilato de un compuesto bifenilo útil en el tratamiento de enfermedades pulmonares. Este compuesto bifenilo es un compuesto **antagonista M3 muscarínico** a diferencia de la sal de la presente invención que es un compuesto $\beta 2$ adrenérgico receptor de larga duración (conocido por las siglas en inglés LABA: Long Acting $\beta 2$ Agonist). Por lo tanto, un experto en la materia no hubiera tenido en cuenta D2 como documento más próximo al estado de la técnica, ya que D2 se refiere a compuestos específicos cuya particularidad es un mecanismo de acción totalmente distinto al mencionado

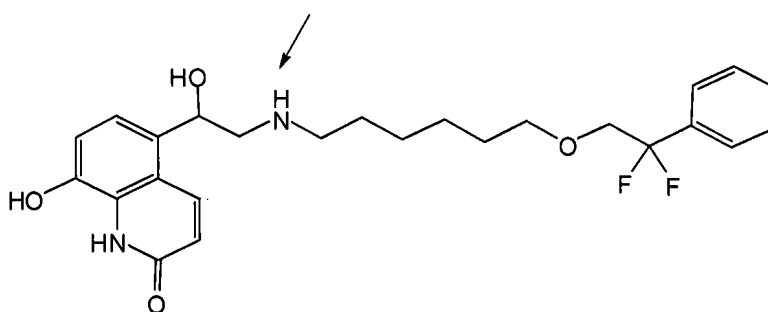
en la presente invención. Más bien, un experto en la materia hubiera partido de documentos relacionados con compuestos que son también agonista adrenérgicos de larga duración como es el compuesto de la presente invención.

Además, cabe destacar que D2 se refiere a la formación de la sal mononapadisilato y que la única sal heminaapadisilato que ha sido descrita y caracterizada es la del ejemplo 2, que se obtuvo como intermedio para obtener la sal mononapadisilato. Por ello, queda evidente que el objetivo de D2 es obtener sales mononapadisilato (tanto en forma anhidra como solvatada) y no obtener sales heminaapadisilato como es el objetivo de la presente solicitud.

Por otro lado, es muy conocido en el estado de la técnica que la selección de la sal apropiada es una tarea muy difícil, ya que cada sal proporciona propiedades únicas al compuesto base y por lo tanto no existe ningún método fiable para predecir la influencia de una sal particular sobre el comportamiento del compuesto base. En este caso concreto, es muy importante destacar que es bien conocido en el estado de la técnica que la formación de sales con bases libre **depende mucho del pKa** de la base libre. En particular de los centros básicos de la molécula. El compuesto D2 contiene dos **centros básicos** que están repartidos a lo largo de la estructura molecular. Por ello, es más esperable obtener sales estables con una estructura fija y sólida e incluso es esperable obtener un crecimiento cristalino de estas sales.



Base libre del compuesto de D2



base libre de la presente solicitud

En cambio, el compuesto 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, presenta solamente un centro básico que está presente en un

extremo de la estructura química, que posee el otro extremo un marcado carácter lipofílico. Este hecho apunta hacia una mayor dificultad, en cuanto a la obtención de sales cristalinas en general y obtener una sal heminapadisilato siguiendo la misma aproximación del ejemplo D2 en particular. De hecho, tal como queda claramente especificado en la presente invención (ver página 9, líneas 18-20 de la correspondiente PCT), se han realizado varios ensayos de obtención de sales cristalinas con ácidos farmacéuticamente aceptables, y solamente se obtuvo la sal heminapadisilato que presenta un alto grado de cristalinidad, y que tiene un punto de fusión muy elevado lo que indica su alta estabilidad.

Por consiguiente, un experto en la materia nunca hubiera tenido en cuenta los documentos D1 y D2 por varias razones:

- 1) No existe ninguna indicación en D1 que hubiera motivado un experto en la materia en seleccionar los compuestos 5 y 14 para futuras modificaciones,
- 2) D2 se refiere a compuestos que no son agonistas adrenérgicos de larga duración tal como lo son los compuestos de la presente solicitud,
- 3) Las propiedades químicas y físicas de la base libre del compuesto D2 son totalmente distintas a las de la presente invención, de hecho es mucho más esperable obtener sales cristalinas estables con el compuesto D2 y por ello, no es evidente que la formación de la sal heminapadisilato con la base libre de la presente invención se hubiera obtenido de modo similar al compuesto de D2. De hecho en D2 la formación de la sal heminapadisilato se obtiene como un intermedio para llegar a la obtención de la sal mononapadisilato (ver el procedimiento de preparar el Ejemplo 2 en la página 13, primera columna.)

Finalmente, queremos destacar que si se comparan las propiedades de la sal heminapadisilato de la presente invención, con la sal heminapadisilato de D2 (ver Intermedio del ejemplo 2, y Fig. 7 correspondiente al DSC de la sal heminapadisilato), tal como puede apreciar, la sal heminapadisilato de la presente solicitud es mucho más estable que la sal heminapadisilato del compuesto D2. De hecho, el punto de fusión de la sal de la presente invención (ver Curva DSC) es de 206°C que es mucho más elevado que el de D2 (su punto de fusión es cerca de 160 °C). Véase la página 5, segunda columna, línea 8 y 9 del párrafo [0056] y Fig. 7, en la que se indica que la temperatura de inicio en la curva DSC es 160°C. Por ello, queda claramente evidente que la sal heminapadisilato de la presente invención es mucho más estable que la sal heminapadisilato del compuesto D2 ya que presenta un punto de fusión mucho más elevado que el de D2 (206 vs 160 °C).

Incluso si se compara la sal heminapadisilato de la presente invención con las otras sales **mononapadisilato** de D2, (aunque un experto en la materia jamás hubiera realizado dicha

comparación) igualmente la sal de la presente invención presenta un punto de fusión mucho más elevado que cualquiera de las sales de D2 (206 °C vs 167°C y 176 °C, Fig. 12 y 2, respectivamente), lo que indica la estabilidad superior de la sal de la presente invención.

Finalmente, no existe ninguna indicación en D1 ó D2 que sugiera de ningún modo que la sal heminapadisilato de la presente invención presenta una estabilidad superior a las sales del compuesto D2, en particular la sal heminapadisilato de D2. Tanto la selección, la formación de la sal de la presente invención como su alta estabilidad constituyen un efecto técnico inesperado, llevando de este modo a evidenciar la actividad inventiva de la presente invención.

3.3 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo del producto de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Europa, patente No. EP2121615 (B1), Estados Unidos, patente No. US12526090; México, patente No. MX2009008462 y Nueva Zelanda, patente No. NZ578412. También ha sido concedida en otros países como Nigeria y Sudáfrica.

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido,

respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 15104, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Primera página de la patente Europea concedida
- Copia de la '*Notice of allowance*' junto con el pliego reivindicatorio concedido en Estados Unidos

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-17153-0264-002-5

COLO-17153-0841-001-9

 SGD\SGD\ID-230363\WPC17153

No. M-2012-230363\SGD



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

ALMIRALL, S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
España	Ronda Del general Mitre 151,	E-08022 Barcelona
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 09.082.396****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

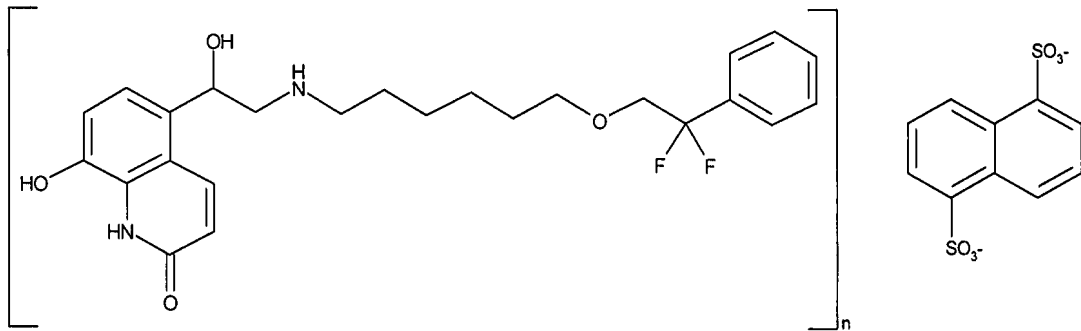
**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma 
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SGD\NCA\WPC17153\ID-230657

REIVINDICACIONES

1. Una sal heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula (I):



en la que n tiene un valor 2.

2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:
 Heminapadisilato de (*R,S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,
 Heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,
3. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



(11) **EP 2 121 615 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

- | | |
|--|--|
| (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
28.03.2012 Bulletin 2012/13 | (51) Int Cl.:
C07D 215/26 (2006.01) |
| (21) Application number: 08707620.4 | (86) International application number:
PCT/EP2008/000975 |
| (22) Date of filing: 08.02.2008 | (87) International publication number:
WO 2008/095720 (14.08.2008 Gazette 2008/33) |

(54) **NAPADISYLATE SALT OF 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY)HEXYL]AMINO}-1-HYDROXYETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE AS AGONIST OF THE BETA 2 ADRENERGIC RECEPTOR**

NAPADISILATSALZ VON 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY)HEXYL]AMINO}-1-HYDROXYETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ON ALS AGONIST DES BETA-2-ADRENERGEN REZEPTORS

NAPADISYLATE DE 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-PHÉNYLÉTHOXY)HEXYL]AMINO}-1-HYDROXYÉTHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE UTILISÉ COMME AGONISTE DU RÉCEPTEUR BÊTA 2- ADRÉNERGIQUE

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR Designated Extension States: AL BA MK RS (30) Priority: 09.02.2007 ES 200700362 (43) Date of publication of application: 25.11.2009 Bulletin 2009/48 (73) Proprietor: Almirall, S.A. 08022 Barcelona (ES) (72) Inventors: • PUIG DURAN, Carlos E-08024 Barcelona (ES)	• MOYES VALLS, Enrique E-08017 Barcelona (ES) (74) Representative: Srinivasan, Ravi Chandran J.A. Kemp & Co. 14 South Square Gray's Inn London WC1R 5JJ (GB) (56) References cited: WO-A-2006/122788 • BASTIN R J ET AL: "Salt Selection and Optimisation for Pharmaceutical New Chemical Entities" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 4, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 427-435, XP002228592
--	--

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

22852 7590 06/21/2012
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER
LLP
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

EXAMINER	
RAMACHANDRAN, UMAMAHESWARI	
ART UNIT	PAPER NUMBER
1627	

DATE MAILED: 06/21/2012

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/526,090	10/08/2009	Carlos Puig Duran	09605.0055-00000	3754
TITLE OF INVENTION: NAPADISYLATE SALT OF 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY)HEXYL]AMINO]-1-HYDROXYETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE AS AGONIST OF THE BETA 2 ADRENERGIC RECEPTOR				

APPLN. TYPE	SMALL ENTITY	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	NO	\$1740	\$300	\$0	\$2040	09/21/2012

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the SMALL ENTITY status shown above.

If the SMALL ENTITY is shown as YES, verify your current SMALL ENTITY status:

- A. If the status is the same, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.
- B. If the status above is to be removed, check box 5b on Part B - Fee(s) Transmittal and pay the PUBLICATION FEE (if required) and twice the amount of the ISSUE FEE shown above, or

If the SMALL ENTITY is shown as NO:

- A. Pay TOTAL FEE(S) DUE shown above, or
- B. If applicant claimed SMALL ENTITY status before, or is now claiming SMALL ENTITY status, check box 5a on Part B - Fee(s) Transmittal and pay the PUBLICATION FEE (if required) and 1/2 the ISSUE FEE shown above.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or **Fax** (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

22852 7590 06/21/2012
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER
LLP
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/526,090	10/08/2009	Carlos Puig Duran	09605.0055-00000	3754

TITLE OF INVENTION: NAPADISYLATE SALT OF 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY)HEXYL]AMINO]-1-HYDROXYETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE AS AGONIST OF THE BETA 2 ADRENERGIC RECEPTOR

APPLN. TYPE	SMALL ENTITY	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	NO	\$1740	\$300	\$0	\$2040	09/21/2012

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
RAMACHANDRAN, UMAMAHESWARI	1627	540-001000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363).

- ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached.
☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.

2. For printing on the patent front page, list

- (1) the names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively, 1 _____
(2) the name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed. 2 _____
3 _____

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE

(B) RESIDENCE: (CITY AND STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted:

- ☐ Issue Fee
☐ Publication Fee (No small entity discount permitted)
☐ Advance Order - # of Copies _____

4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above)

- ☐ A check is enclosed.
☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.
☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credit any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

☐ a. Applicant claims SMALL ENTITY status. See 37 CFR 1.27.

☐ b. Applicant is no longer claiming SMALL ENTITY status. See 37 CFR 1.27(g)(2).

NOTE: The Issue Fee and Publication Fee (if required) will not be accepted from anyone other than the applicant; a registered attorney or agent; or the assignee or other party in interest as shown by the records of the United States Patent and Trademark Office.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____

This collection of information is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/526,090	10/08/2009	Carlos Puig Duran	09605.0055-00000	3754
22852 7590 06/21/2012 FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER LLP 901 NEW YORK AVENUE, NW WASHINGTON, DC 20001-4413			EXAMINER RAMACHANDRAN, UMAMAHESWARI	
			ART UNIT 1627	PAPER NUMBER

DATE MAILED: 06/21/2012

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b)
(application filed on or after May 29, 2000)

The Patent Term Adjustment to date is 135 day(s). If the issue fee is paid on the date that is three months after the mailing date of this notice and the patent issues on the Tuesday before the date that is 28 weeks (six and a half months) after the mailing date of this notice, the Patent Term Adjustment will be 135 day(s).

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date that determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

Notice of Allowability	Application No.	Applicant(s)	
	12/526,090	PUIG DURAN ET AL.	
	Examiner	Art Unit	
	UMAMAHESWARI RAMACHANDRAN	1627	

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 6/11/2012.

2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.

3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1, 5-7 renumbered as 1-4.

4. ☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

 a) ☒ All b) ☐ Some* c) ☐ None of the:

 1. ☒ Certified copies of the priority documents have been received.

 2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.

 3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

 * Certified copies not received: _____.

Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ A SUBSTITUTE OATH OR DECLARATION must be submitted. Note the attached EXAMINER'S AMENDMENT or NOTICE OF INFORMAL PATENT APPLICATION (PTO-152) which gives reason(s) why the oath or declaration is deficient.

6. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.

 (a) ☐ including changes required by the Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948) attached

 1) ☐ hereto or 2) ☐ to Paper No./Mail Date _____.

 (b) ☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.

Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).

7. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892)	5. ☐ Notice of Informal Patent Application
2. ☐ Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948)	6. ☐ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date _____.
3. ☐ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date _____	7. ☒ Examiner's Amendment/Comment
4. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material	8. ☒ Examiner's Statement of Reasons for Allowance
	9. ☐ Other _____.

/Shengjun Wang/ Primary Examiner, Art Unit 1627	
--	--

Application/Control Number: 12/526,090
Art Unit: 1627

Page 2

DETAILED ACTION

Examiner's Amendment

An examiner's amendment to the record appears below. Should the changes and/or additions be unacceptable to applicant, an amendment may be filed as provided by 37 CFR 1.312. To ensure consideration of such an amendment, it MUST be submitted no later than the payment of the issue fee.

Authorization for this examiner's amendment was given by Atty. Kimberly Braslow via telephone on 6/14/2012. As per the interview with Atty. Braslow, claims 6, 7 (withdrawn claims) will be rejoined and claims 8-17, 20-22 will be cancelled.

Claims 1, 5 are allowable and claims 6, 7 will be rejoined.

The claims allowed are 1, 5-7 and are renumbered as 1-4.

The application has been amended as follows:

(1) **DELETE** Claims 8-17, 20-22.

Claims 1, 5 are directed to an allowable product. Pursuant to the procedures set forth in MPEP § 821.04(b), claims 6, 7 directed to pharmaceutical composition previously withdrawn from consideration as a result of a restriction requirement, are hereby rejoined and fully examined for patentability under 37 CFR 1.104. Claims 8-17, 20-22 directed to the invention(s) of a pharmaceutical composition wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of at least one other therapeutic agent (claims 8-14) or a method of treating a pulmonary disease in a

mammal associated with B2 adrenergic receptor activity (claims 15-17, 20-22) require all the limitations of an allowable product claim, and hence NOT been rejoined.

Because a claimed invention previously withdrawn from consideration under 37 CFR 1.142 has been rejoined, **the restriction requirement for group II (only with respect to claims 6, 7) as set forth in the Office action mailed on 7/20/2011 is hereby withdrawn.** In view of the withdrawal of the restriction requirement as to the rejoined inventions (only with respect to claims 6, 7), applicant(s) are advised that if any claim presented in a continuation or divisional application is anticipated by, or includes all the limitations of, a claim that is allowable in the present application, such claim may be subject to provisional statutory and/or nonstatutory double patenting rejections over the claims of the instant application. Once the restriction requirement is withdrawn, the provisions of 35 U.S.C. 121 are no longer applicable. See *In re Ziegler*, 443 F.2d 1211, 1215, 170 USPQ 129, 131-32 (CCPA 1971). See also MPEP § 804.01.

Application/Control Number: 12/526,090
Art Unit: 1627

Page 4

DETAILED ACTION

The office acknowledges Applicants arguments and filing of Rule 130, 131, 132 Affidavits to overcome the ODP and 103(a) rejections.

Application Priority

This application filed 10/08/2009 is a national stage entry of PCT/EP2008/000975, International Filing Date: 02/08/2008, claims foreign priority to P200700362, filed 02/09/2007.

REASONS FOR ALLOWANCE

Applicants' arguments and Applicants' declaration by Francesc Carrera (6/11/2012) has been fully considered and found to be persuasive. Accordingly the ODP and 103(a) rejections are withdrawn. Claims 1, 5 are allowable. Claim 5 is pharmaceutical composition of the crystalline heminapidisylate salt of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy) hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2 (1 H) -one and claim 6 is the composition formulated for administration by inhalation. The declaration has provided data showing that preparation of napadisylate salt is unpredictable. The closest prior art Puig do not teach or suggest one of ordinary skill in the art to make the claimed crystalline heminapidisylate salt. Accordingly, claims 1, 5 are allowable over the prior art teachings.

Claims 1, 5 are allowable and claims 6, 7 will be rejoined as they are towards the pharmaceutical composition of the claimed salt. The claims allowed are 1, 5-7 and are renumbered as 1-4.

Any comments considered necessary by applicant must be submitted no later than the payment of the issue fee and, to avoid processing delays, should preferably accompany the issue fee. Such submissions should be clearly labeled "Comments on Statement of Reasons for Allowance."

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to Umamaheswari Ramachandran whose telephone number is 571-272-9926. The examiner can normally be reached on M-F 8:30 AM - 5:00 PM.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Sreeni Padmanabhan can be reached on 571-272-0629. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

Application/Control Number: 12/526,090
Art Unit: 1627

Page 6

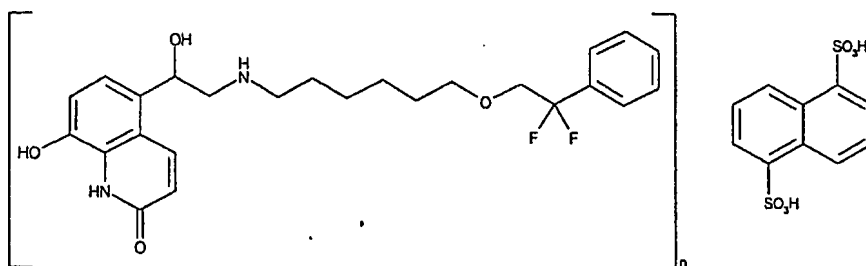
/Shengjun Wang/

Primary Examiner, Art Unit 1627

AMENDMENTS TO THE CLAIMS:

Please amend claims 1 and 5. Additions are underlined>. This listing of claims will replace all prior versions and listings of claims in the application:

1. (Currently Amended) A salt of 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one; wherein the salt is a crystalline heminapadisylate salt having the formula:



wherein n is 2.

Claims 2-4 (Cancelled)

5. (Currently Amended) The salt according to claim 1, chosen from:
(*R,S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, heminapadisylate; and
5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1(*R*)-hydroxy-ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one, heminapadisylate.
6. (Withdrawn) A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a salt according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

U.S. Application No.: 12/526,090
 Attorney Docket No.: 09605.0055-00000

7. (Withdrawn) The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the composition is formulated for administration by inhalation.
8. (Withdrawn) The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of at least one other therapeutic agent.
9. (Withdrawn) The pharmaceutical composition of claim 8, wherein the other therapeutic agent is chosen from a corticosteroid, an anticholinergic agent, and a PDE4 inhibitor.
10. (Withdrawn) The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the other therapeutic agent is a corticosteroid chosen from prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, dexamethasone cipeclate, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitoate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, butixocort propionate, RPR-106541, deprodone propionate, fluticasone propionate, fluticasone furoate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate.
11. (Withdrawn) The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the other therapeutic agent is an anticholinergic agent chosen from tiotropium salts, oxitropium salts, flutropium salts, ipratropium salts, glycopyrronium salts, trospium salts, revatropate, espatropate, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-

1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-3-carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester salts, 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-cyclobutyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-one, N-[1-(6-Aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide (J-104135), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-[4(S)-methylhexyl]piperidin-4-yl]-2-phenylacetamide, 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-piperidinyl]-2-phenylacetamide, 1-[4-(2-Aminoethyl)piperidin-1-yl]-2(R)-[3,3-difluorocyclopent-1(R)-yl]-2-hydroxy-2-phenylethan-1-one, N-[N-[2-[N-[1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-3(R)-ylmethyl]carbamoyl]ethyl]carbamoylmethyl]-3,3,3-triphenylpropionamide, 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-butyryl ester, UCB-101333, , 7-endo-(2-hydroxy-2,2-diphenylacetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0(2,4)]nonane salts, 7-(2,2-diphenylpropionyloxy)-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane salts, 7-hydroxy-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane 9-methyl-9H-fluorene-9-carboxylic acid ester salts; optionally in the form of a racemate, an enantiomer, a diastereomer or a mixture thereof; and wherein the anticholinergic agent is optionally in the form of a pharmacologically-compatible acid addition salt.

12. (Withdrawn) The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the other therapeutic agent is a PDE4 inhibitor chosen from denbufylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, filaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, 6-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-

2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) and the PDE4 compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692.

13. (Withdrawn) The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the other therapeutic agent is chosen from mometasone furoate, ciclesonide, budesonide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, tiotropium salts, glycopyrronium salts, 3-[2-Hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, rolipram, roflumilast, cilomilast and the PDE4 compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 and WO 2005/123692.

14. (Withdrawn) A composition comprising a salt according to claim 1, and a therapeutic agent chosen from a corticosteroid, an anticholinergic agent, and a PDE4 inhibitor.

15. (Withdrawn) A method of treating a pulmonary disease or condition in a mammal associated with β_2 adrenergic receptor activity, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.

16. (Withdrawn) The method of claim 15, wherein the pulmonary disease is chosen from asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

17. (Withdrawn) The method according to claim 15, further comprising administering a therapeutically effective amount of at least one other therapeutic agent.

Claims 18-19 (Cancelled).

20. (Withdrawn) A method of treating a pulmonary disease or condition in a mammal associated with $\beta 2$ adrenergic receptor activity, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a salt according to claim 1.

21. (Withdrawn) The method of claim 20, wherein the pulmonary disease is chosen from asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

22. (Withdrawn) The method according to claim 20, further comprising administering a therapeutically effective amount of at least one other therapeutic agent.