



Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-023144- -00011-0000

Fecha: 2012-02-15 14:46:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 28

Re: Expediente No. 06-23.144
Solicitud de Patente
CELGENE CORPORATION

Actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad CELGENE CORPORATION, domiciliada en Warren, Estado de New Jersey, E.U.A., por medio del presente escrito me permito manifestarle que, obrando dentro del término legal, interpongo RECURSO DE REPOSICION contra la Resolución No. 03327 de Enero 31 de 2012 por medio de la cual se resolvió denegar la patente de invención para la creación titulada FORMAS POLIMORFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA.

I. OBJETO DE ESTE RECURSO

Que se REVOQUE en su totalidad la providencia recurrida y en su lugar se expida una nueva mediante la cual se OTORGUE el privilegio de patente de invención solicitado por poseer los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial requeridos por la Decisión 486 de la CAN.

II. FUNDAMENTOS DE HECHO

1. El día 8 de Marzo de 2006 actuando como apoderado de la sociedad CELGENE CORPORATION domiciliada en 7 Powder Horn Ride, Warren, Estado de New Jersey, E.U.A. solicité ante ese Despacho la concesión del privilegio de patente de invención para la creación titulada FORMAS POLIMORFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA.

2. A esta solicitud le correspondió el No. de Expediente 06023144 y el extracto correspondiente fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial 600 de Enero 30 de 2009. Contra ella no se presentaron oposiciones y el día 27 de Febrero de 2009 se radicó la petición para examen de patentabilidad.
3. A través del concepto técnico 3407 notificado el 30 de Octubre de 2009 el Examinador realizó objeciones a la solicitud de patente por los siguientes motivos y razones:
 - Falta de claridad del capítulo reivindicatorio
 - Falta de nivel inventivo fundamentada en la previa existencia de las anterioridades D1 y D2, argumentando fundamentalmente que las diferencias con D1 no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja a las formas cristalinas reivindicadas.
4. A través de escrito radicado dentro del término legal, el 20 de Enero de 2010 se contestó el concepto técnico anterior presentando, entre otros, los siguientes argumentos:
 - Se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio modificando algunas reivindicaciones y aclarando otras.
 - Con relación a las objeciones sobre falta de nivel inventivo se presentaron razones técnicas sólidas con soportes documentales sobre el nivel inventivo de las formas de cristal que comprenden lenalidomida racémica.
5. A través de un nuevo concepto técnico No. 72 notificado el 21 de Enero de 2011 el Examinador nuevamente efectúa objeciones sobre los siguientes aspectos:
 - Falta de claridad de las nuevas reivindicaciones modificadas 39 a 42.
 - Nuevos argumentos para señalar la falta de nivel inventivo del producto que mi cliente desea patentar sosteniendo que "aunque se tratara de nuevos estados cristalinos de la molécula de lenalidomida no se puede considerar que exista una actividad verdaderamente inventiva,..."
6. Al anterior concepto técnico se le dio respuesta mediante memorial radicado dentro del término legal el 30 de Mayo de 2011 presentando un nuevo pliego reivindicatorio y aportando, además de nuevas razones de patentabilidad, una declaración del profesor William Jones, PhD de la Universidad de Cambridge, quien es experto en el campo de la química farmacéutica del estado sólido.

7. A pesar de las anteriores respuestas, argumentos y pruebas que obran dentro del Expediente, mediante Resolución No. 03327 de Enero 31 de 2012 el Superintendente de Industria y Comercio resolvió negar el privilegio de patente de invención argumentando que lo reivindicado carece de nivel inventivo y soportando dicha afirmación en la previa existencia de D1 (US 6281230) y D2 (Farmacia Práctica Remington, Vol 2 17ª Edición págs. 1912-1920).

En la decisión impugnada se menciona que “para la presente tabla comparativa, la reivindicación 1 corresponde a la forma cristalina A de la lenalidomida, la reivindicación 7 a la forma cristalina B de la lenalidomida y la reivindicación 15 a la forma cristalina E de la lenalidomida.

SOLICITUD	D1	D2
Forma cristalina A de la lenalidomida	Revela el compuesto lenalidomida como un sólido. No se enseñan formas cristalina de este compuesto	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Forma cristalina B de la lenalidomida		
Forma cristalina E de la lenalidomida		
La forma cristalina A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 8,14,5, y 16 grados 2θ	No se especifica.	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
La forma cristalina B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 16,22 y 27 grados 2θ		
La forma cristalina E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 20,24,5 y 29 grados 2θ		

8. Pero más abajo el Sr. Superintendente sostiene que “el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office) posición adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas”.

Y más adelante agrega “el nivel inventivo será reconocido si: (i) se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.” (negritas fuera de texto)

- 24
9. Es importante resaltar acá que la misma Resolución sostiene que la determinación del nivel inventivo que realizó la SIC mediante la aproximación problema-solución es la misma que utiliza la Oficina Europea de Patentes sin embargo ésta Oficina utilizando la misma aproximación y metodología **concedió** la patente **EP 1 667 682 B1** que corresponde exactamente a la misma materia que contiene la presente solicitud, y reclama entre otros, las Formas A, B y E de lenalidomida. Por lo tanto en la medida en que la SIC aplica un marco analítico similar al nivel inventivo al utilizado por la Oficina Europea, mi representada insiste en que las presentes formas sólidas son inventivas.
 10. Adicionalmente, en la comunicación según el artículo 94(3) EPC de la solicitud de patente europea No. 04751400.5, la Oficina de Patentes Europea reconoce el nivel inventivo de las Formas A, B y E de lenalidomida (véase punto 8 de la comunicación adjunta). Más recientemente, en el Reporte de Búsqueda Europea Extendido expedido en la solicitud europea No. 11185767.8 (que reivindica ciertos procesos para preparar Formas B y E), la Oficina Europea aplicó la aproximación problema-solución., y nuevamente encontró que las Formas B y E de lenalidomida y los procesos para preparar estas formas son inventivos en vista de las referencias citadas (punto 4.5 del reporte adjunto).
 11. Ahora bien, como acervo probatorio de este recurso me remito nuevamente a la declaración del Profesor William Jones que resposa dentro del Expediente para que se tenga en cuenta en su integridad y analizada de manera objetiva.
 12. Mi representada afirma nuevamente que el estado de la técnica no enseña ni sugiere formas cristalinas de la lenalidomida, mucho menos las formas cristalinas específicas citadas como parte de las reivindicaciones en cuestión, p.ej., formas cristalinas A, B y E. En el momento de la radicación de la presente solicitud, el estado relevante de la técnica revela, en el mejor de los casos, la estructura química de la lenalidomida. La mera revelación de una estructura química no sugiere ninguna forma cristalina del compuesto en particular. Por ejemplo, el mero conocimiento de la estructura química de la lenalidomida no sugiere si la lenalidomida puede ser precipitada como material cristalino, mucho menos las formas cristalinas específicas citadas como parte de las reivindicaciones en cuestión. Las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud se

relacionan con nuevas formas cristalinas de la lenalidomida, lo cual no había sido ni revelado ni sugerido por el estado de la técnica cuando se radicó la presente solicitud. Como lo explica en detalle el Profesor Jones, debido a la complejidad molecular de la lenalidomida, en el momento en que se radicó la presente solicitud, una persona medianamente versada en el estado de la técnica no podría haber predicho las formas cristalinas de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión. En cuanto hace a la composición química, algunas de las formas cristalinas de la lenalidomida descritas en la presente solicitud contienen solvente (p.ej., agua) en el entramado cristalino. Por ejemplo, la Forma B de la lenalidomida es un hemihidrato y la Forma E de la lenalidomida es un dihidrato. El hemihidrato de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión comprende cerca de 0,5 equivalentes molares de agua en forma de complejo en la estructura cristalina por mol de la lenalidomida. La fórmula empírica del hemihidrato, por tanto, puede ser descrita como $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot (0,5 H_2O)$. De manera parecida, el dihidrato de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión comprende cerca de dos equivalentes molares de agua en forma de complejo en la estructura cristalina por mol de la lenalidomida. Por tal razón, la fórmula empírica del dihidrato cristalino reivindicado puede ser descrita como $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot (2 H_2O)$. Estas fórmulas empíricas no son descritas o sugeridas por ninguna de las referencias citadas. La persona medianamente versada en la técnica habría predicho que la lenalidomida puede existir como un hemihidrato cristalino o un dihidrato cristalino. Por esta razón adicional, las formas cristalinas reivindicadas no son obvias.

13. Una persona medianamente versada en el estado de la técnica no podría haber obtenido fácilmente las formas cristalinas de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión. La aseveración de la SIC de que el proceso para obtener las formas cristalinas reivindicadas de la lenalidomida es "habitual" carece enteramente de respaldo y, contraría al estado de la técnica vigente en el momento en que la presente solicitud fue radicada.
14. La experimentación sobre la química del estado sólido de un compuesto farmacéutico puede ser bastante difícil e impredecible. Con base únicamente en el conocimiento de la estructura química de una molécula farmacéutica, suele ser imposible predecir si la

molécula va a formar, p.ej., un aceite, un sólido amorfo, un sólido cristalino, o una mezcla de los anteriores. En teoría, un compuesto puede existir en formas no cristalinas, una forma cristalina, o múltiple formas cristalinas. Como lo explica el Profesor Jones, quien es un experto en el campo de la química farmacéutica del estado sólido, la cantidad de experimentación requerida para verificar y entender la formación de las formas cristalinas de la lenalidomida es sustancial y extensa y el proceso dista de ser habitual. Ver la Declaración del Profesor Jones en las páginas 4 y 6-7.

15. Además, las formas cristalinas de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión poseen propiedades superiores, como, p.ej., estabilidad física y vida útil prolongadas, lo cual no podría haber sido predicho por una persona medianamente versada en la técnica. Sírvanse anotar que el estado de la técnica no enseña o sugiere estas propiedades beneficiosas de las formas cristalinas de la lenalidomida citadas como parte de las reivindicaciones en cuestión, incluidas estabilidad térmica, ausencia de higroscopicidad, solubilidad, disolución, estabilidad física y estabilidad mecánica a largo plazo, todas las cuales pueden afectar la idoneidad de una forma cristalina en particular para usarla como un material farmacéutico. Ver la Declaración del Profesor Jones en las páginas 10-13. Algunas de las superiores propiedades de las formas cristalinas reivindicadas de la lenalidomida se resumen a continuación.

- i. La presente solicitud revela datos sobre las propiedades beneficiosas e inesperadas de estabilidad térmica asociadas con ciertas formas sólidas reivindicadas de la lenalidomida. Estas propiedades no son enseñadas o sugeridas por los antecedentes citados del estado de la técnica. Por ejemplo:
 - Con respecto a la forma cristalina A de la lenalidomida, las curvas diferenciales de calorimetría de barrido (DSC) (Fig. 4) y las curvas del análisis gravimétrico térmico (TGA) (Fig. 4) reveladas en la presente solicitud indican que la Forma A no sufre transiciones térmicas significativas por debajo de cerca de 270°C, la temperatura a la cual se funde. La ausencia de cualquier evento térmico significativo por debajo de cerca de 270°C indica que la Forma A posee estabilidad térmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacéuticos, como secado, formulación y almacenamiento.

- Con respecto a la Forma cristalina B de la lenalidomida, las curvas diferenciales de calorimetría de barrido (DSC) (Figs. 9,42,43 y 44), las curvas del análisis gravimétrico térmico (TGA) (Figs. 9,37,38 y 39) y los datos de espectroscopia térmica gravimétrica infrarroja (TG-IR) (Fig. 10) reveladas en la presente solicitud indican que la Forma B no sufre transiciones térmicas significativas por debajo de cerca de 146°C, temperatura a la cual pierde el agua de hidratación. La ausencia de cualquier evento térmico significativo por debajo de cerca de 146°C indica que la Forma B posee estabilidad térmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacéuticos, como secado, formulación y almacenamiento.
- Con respecto a la Forma cristalina E de la lenalidomida, las curvas DSC (Figs. 24 y 45) y las curvas TGA (Figs. 24 y 40) para la Forma E indican que esta forma cristalina no sufre transiciones térmicas significativas por debajo de cerca de 90°C, temperatura a la cual pierde agua de hidratación. La ausencia de cualquier evento térmico significativo por debajo de cerca de 90°C indica que la Forma E posee estabilidad térmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacéuticos, como secado, formulación y almacenamiento.

La estabilidad térmica suele ser reconocida como una importante propiedad para el desarrollo exitoso de un compuesto farmacéutico. El hecho de que las Formas A, B y E son térmicamente estables ilustra un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

- ii. La presente solicitud también revela datos sobre las propiedades inesperadas y beneficiosas de sorción/desorción de humedad asociadas con ciertas formas sólidas reivindicadas de la lenalidomida. Estas propiedades no son enseñadas o sugeridas por el estado de la técnica. Por ejemplo:
 - En lo que respecta a la forma cristalina A de la lenalidomida, la isoterma de sorción/desorción de humedad (Fig. 5) revelada en la presente solicitud indica que la Forma A no exhibe una ganancia de peso significativa (p.ej., menos de 1% por peso hasta cerca de 95% de humedad relativa). Según esto, la Forma A es sustancialmente no higroscópica.
 - En lo que respecta a la Forma cristalina B de la lenalidomida, la isoterma de sorción/desorción de humedad (Fig. 11) reveladas en la presente solicitud indica que la Forma B no exhibe una ganancia de

peso significativa (p.ej., menos de 1 % por peso hasta cerca de 95% de humedad relativa). Según esto, la Forma B es sustancialmente no higroscópica.

- En lo que respecta a la Forma cristalina E de la lenalidomida, la isoterma de sorción/desorción de humedad (Fig. 25) revelada en la presente solicitud indica que la Forma E no exhibe una ganancia de peso significativa (p.ej., menos de 1% por peso hasta cerca de 95% de humedad relativa). Según esto, la Forma E es sustancialmente no higroscópica.

La ausencia de higroscopicidad es una propiedad beneficiosa importante para el desarrollo exitoso de un producto farmacéutico, que puede ser crítica, p.ej., para la formulación, el procesamiento y las consideraciones de almacenamiento para un material farmacéutico. El hecho de que las Formas A, B y E sean no higroscópicas ilustra un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

iii. La presente solicitud también revela datos concernientes a las propiedades de solubilidad y disolución asociadas con ciertas formas sólidas reivindicadas de la lenalidomida. Estas propiedades no son enseñadas o sugeridas por el estado de la técnica. Por ejemplo:

- En lo que respecta a la forma cristalina A de la lenalidomida, la presente solicitud revela datos de solubilidad en las páginas 27-28 y en la Figura 51. Estos datos indican que la Forma A tiene una solubilidad beneficiosa, hasta cerca de 6,2 mg/mL, en el medio de disolución seleccionado. Ver la Tabla 6 en la página 27. La presente solicitud también contiene datos de una tasa de disolución beneficiosa para la Forma A en las páginas 28-30 y en las Figuras 53-54.
- En lo que respecta a la Forma cristalina B de la lenalidomida, la presente solicitud revela datos de solubilidad en las páginas 27-28 y en la Figura 52. Estos datos indican que la Forma B tiene una solubilidad beneficiosa, hasta cerca de 5,8 mg/mL, en el medio de disolución seleccionado. Ver la Tabla 6 en la página 27. Además, este estudio indica que la Forma B también tiene buena estabilidad en agua. Ver la página 27, líneas 19-21 y la tabla 7 en la página 28. La presente solicitud también contiene datos de una tasa de disolución beneficiosa para la Forma B en las páginas 28-30 y en las Figuras 53-54.

- En lo que respecta a la Forma cristalina E de la lenalidomida, la presente solicitud revela datos de solubilidad en las páginas 27-28. Estos datos indican que la Forma E tiene una solubilidad beneficiosa, hasta cerca de 4,7 mg/mL, en el medio de disolución seleccionado. Ver la Tabla 6 en la página 27. La presente solicitud también contiene datos de una tasa de disolución beneficiosa para la Forma E en las páginas 28-30 y en las Figuras 53-54.

Los datos de una tasa beneficiosa de solubilidad y disolución, como los que se presentan para las Formas A, B y E en la presente solicitud, suponen un importante indicador de biodisponibilidad suficiente para una forma sólida de un compuesto farmacéutico. La biodisponibilidad, por su parte, es un factor clave en la eficacia terapéutica de una forma sólida de un compuesto farmacéutico. Los datos de una tasa beneficiosa de solubilidad y disolución de las Formas A, B y E ilustran un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

- iv. La presente solicitud también revela datos concernientes a las propiedades de estabilidad física a largo plazo asociadas con ciertas formas sólidas reivindicadas de la lenalidomida. Estas propiedades no son enseñadas o sugeridas por el estado de la técnica. Por ejemplo:
 - En lo que respecta a la forma cristalina A de la lenalidomida, la presente solicitud revela datos de estabilidad física a largo plazo en condiciones particulares de estrés de temperatura/humedad en la página 8, líneas 29-31. Estos datos indican que la Forma A típicamente no se convierte en una forma sólida diferente bajo dos condiciones diferentes de estrés de temperatura/humedad relativa (temperatura ambiente/0% HR y 40°C/93% HR) durante un periodo de hasta cerca de 85 días.
 - En lo que respecta a la Forma cristalina B de la lenalidomida, la presente solicitud revela datos de estabilidad física a largo plazo en condiciones particulares de estrés de temperatura/humedad en la página 10, líneas 3-5. Estos datos indican que la Forma B no se convierte en una forma sólida diferente bajo dos condiciones diferentes de estrés de temperatura/humedad relativa (temperatura ambiente/0% HR y 40°C/93% HR) durante un periodo de hasta cerca de 85 días.

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

- En lo que respecta a la Forma cristalina E de la lenalidomida, la presente solicitud revela datos de estabilidad física a largo plazo en condiciones particulares de estrés de temperatura/humedad en la página 13, líneas 6-9, Estos datos indican que la Forma E típicamente no se convierte en una forma sólida diferente bajo dos condiciones diferentes de estrés de temperatura/humedad relativa (temperatura ambiente/0% HR y 40°C/93% HR) durante un periodo de hasta cerca de 85 días.

La estabilidad física beneficiosa a largo plazo es un factor importante para el almacenamiento y la vida útil de una forma sólida de un compuesto farmacéutico. Los datos beneficiosos de estabilidad física a largo plazo de las Formas A, B y E ilustran un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

- v. La presente solicitud también proporciona datos en lo que respecta a propiedades de estabilidad mecánica asociadas con ciertas formas sólidas reivindicadas de la lenalidomida. Estas propiedades no son enseñadas o sugeridas por el estado de la técnica. Los datos de estabilidad mecánica indican la idoneidad de una forma sólida en particular para ciertas condiciones de procesamiento regularmente empleadas en el desarrollo farmacéutico, como molido y tableteado. La presente solicitud revela datos concernientes a la estabilidad mecánica de las Formas A y B con respecto a compresión y molienda. Ver la página 28, líneas 8-11 y la tabla 7. La estabilidad mecánica beneficiosa revelada para las Formas A y B indica la idoneidad para las condiciones típicas de procesamiento que se encuentran en operaciones de desarrollo farmacéutico. El hecho de que las Formas A y B tengan estabilidad mecánica beneficiosa ilustra un aspecto del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

16. Finalmente, aunque entendiendo la autonomía de la SIC sobre otorgamiento de derechos de patente de invención, es importante aclarar que en otros países o jurisdicciones se han otorgado un número importante de patentes sobre lenalidomida cristalina que corresponden a la misma materia de esta solicitud colombiana. Y al tener Colombia estándares de examen similares a los adoptados en otros países se considera que el nivel inventivo de esta creación debe ser reconocido.

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

1. Decisión 486 de la CAN.
2. Código Contencioso Administrativo.
3. Demás normas concordantes y complementarias.

IV. ANEXOS

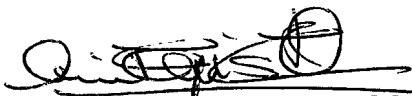
1. Copia de la primera página y las reivindicaciones de la patente europea No. EP 1667 682 B1.
2. Copia del reporte de la Oficina Europea de Patentes en la solicitud de patente europea No. 04751400.5.
3. Listado de algunos países y jurisdicciones en donde se han aceptado a patente de invención. las formas lenalidomida cristalina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 en Santa Fe de Bogotá, D.C.

Le ruego se sirva dar a este recurso el trámite que manda la ley.

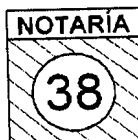
De Ustedes atentamente,



LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
C.C. No. 79.397.879 de Bogotá
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fué presentado personalmente por:



CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE

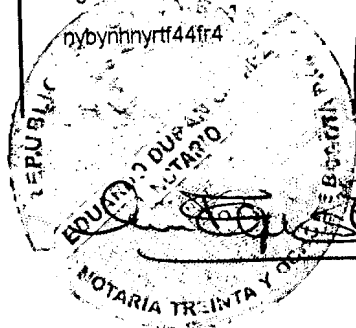
quien exhibió la: **C.C. 79397879**
y Tarjeta Profesional No. **68995**

y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con
Art 4 Dec. 1681/96)
Bogotá D.C. **15/02/2012**



A2



EDUARDO DURÁN GÓMEZ
NOTARIO 38 DE BOGOTÁ, D.C.



(11) **EP 1 667 682 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
02.11.2011 Bulletin 2011/44

(51) Int Cl.:
A61K 31/445 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)

(21) Application number: **04783095.5**

(86) International application number:
PCT/US2004/028736

(22) Date of filing: **03.09.2004**

(87) International publication number:
WO 2005/023192 (17.03.2005 Gazette 2005/11)

(54) **POLYMORPHIC FORMS OF 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE**

POLYMORPHE FORMEN VON 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDIN-2,6-DION

FORMES POLYMORPHES DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE

(84) Designated Contracting States:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**
Designated Extension States:
AL HR LT LV MK

(74) Representative: **Jones Day**
Rechtsanwälte, Attorneys-at-Law, Patentanwälte
Prinzregentenstrasse 11
80538 München (DE)

(30) Priority: **04.09.2003 US 499723 P**

(56) References cited:
US-B1- 6 316 471

(43) Date of publication of application:
14.06.2006 Bulletin 2006/24

(73) Proprietor: **CELGENE CORPORATION**
Summit, NJ 07901 (US)

(72) Inventors:
• **CHEN, Roger, Shen-Chu**
Edison, NJ 08820 (US)
• **MULLER, George, W.**
Rancho Santa Fe, CA 92067 (US)
• **JAWORSKY, Markian, S.**
Hopewell, NJ 08525-1001 (US)
• **SAINDANE, Manohar, T.**
Monmouth Junction, NJ 08852 (US)
• **CAMERON, Louise, M.**
East Windsor, NJ 08520 (US)

- **MULLER G.W. ET AL.: 'Amino-substituted thalidomine analogs; potent inhibitors' BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS. vol. 9, 07 June 1999, pages 1625 - 1630, XP004169632**
- **CORRAL L.G. ET AL.: 'Immunomodulation by thalidomine and thalodamine analogues.' ANNALS THEUMATIC DISEASE. vol. 58, no. 1, 1999, pages 1107 - 1113, XP000861990**
- **LENTZSCH S. ET AL.: 'S-3 amino-phthalimido-glutarimide inhibits angiogenesis and' CANCER RES. vol. 62, 15 April 2002, pages 2300 - 2305, XP002959459**
- **BRITTAIN HG.: 'Polymorphism in pharmaceutical solids.', 1999, DEKKER M. XP008050146**

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).

Table 12: Formulation for a 25 mg capsule

Material	Percent By Weight	Quantity (mg/tablet)	Quantity (kg/batch)
Polymorphic Form of 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione	40.0%	25 mg	16.80 kg
Pregelatinized Corn Starch, NF	59.5%	37.2 mg	24.99 kg
Magnesium Stearate	0.5%	0.31 mg	0.21 kg
Total	100.0%	62.5 mg	42.00 kg

[0118] The pregelatinized corn starch (SPRESS B-820) and polymorphic form of 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione components are passed through a screen (i.e., a 710 μm screen) and then loaded into a Diffusion Mixer with a baffle insert and blended for about 15 minutes. The magnesium stearate is passed through a screen (i.e., a 210 μm screen) and added to the Diffusion Mixer. The blend is then encapsulated in capsules using a Dosator type capsule filling machine.

Claims

1. Crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione hemihydrate.
2. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 1, having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 16, 22 and 27 degrees 2θ.
3. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 2, wherein the X-ray powder diffraction peaks are at 15.8, 22.2 and 26.7 degrees 2θ.
4. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 2, wherein the X-ray powder diffraction pattern further comprises a peak at 18 degrees 2θ.
5. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 4, wherein the further X-ray powder diffraction peak is at 18.2 degrees 2θ.
6. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-5, which has a differential scanning calorimetry thermogram comprising endotherms with maxima at 146 °C and 268 °C.
7. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-6, which loses between 3.1% and 3.952% volatiles on a weight basis when heated to 175 °C.
8. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-7 having between 0.46 moles and 0.60 moles of water per mole of 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
9. Crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione dihydrate.
10. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 9, having an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 20, 24.5 and 29 degrees 2θ.
11. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 10, wherein the X-ray powder diffraction peaks are at 20.0, 24.7 and 28.6 degrees 2θ.
12. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 9-11, which has a differential scanning calorimetry thermogram comprising endotherms with maxima at 99 °C and 269 °C.
13. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 9-11, which loses between 11.3% and 12.0% volatiles on a weight basis when heated to 175 °C.

14. Crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione, which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at 8, 14.5 and 16 degrees 2 θ .
- 5 15. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 14, wherein the X-ray powder diffraction peaks are at 7.9, 14.4 and 15.8 degrees 2 θ .
16. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 14, wherein the X-ray powder diffraction pattern further comprises peaks at 17.5, 20.5, 24 and 26 degrees 2 θ .
- 10 17. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of claim 16, wherein the further X-ray powder diffraction peaks are at 17.6, 20.6, 24.1 and 26.0 degrees 2 θ .
18. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 14-17, which has a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endotherm with a maximum at 270 °C.
- 15 19. The crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 14-18, which is unsolvated.
- 20 20. A solid form of 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione comprising the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19, wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is present at greater than 80% by weight of the solid form.
- 25 21. The solid form of claim 20, wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydroisoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is present at greater than 90% by weight of the solid form.
22. The solid form of claim 20, wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydroisoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is present at greater than 95% by weight of the solid form.
- 30 23. The solid form of claim 20, wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydroisoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is present at greater than 97% by weight of the solid form.
24. A mixture of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-8 and the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydroisoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 9-13.
- 35 25. A composition comprising amorphous 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione and the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19.
- 40 26. The composition of claim 25, which comprises greater than 50 weight percent crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
27. The composition of claim 25, which comprises greater than 75 weight percent crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
- 45 28. The composition of claim 25, which comprises greater than 90 weight percent crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
29. The composition of claim 25, which comprises greater than 95 weight percent crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
- 50 30. A pharmaceutical composition comprising the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19 or the solid form of any one of claims 20-23 or the composition of any one of claims 25-29, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.
- 55 31. The pharmaceutical composition of claim 30, which is a single unit dosage form.
32. The pharmaceutical composition of claim 30, which is a tablet.
33. The pharmaceutical composition of claim 30, which is a capsule.

34. The pharmaceutical composition of any one of claims 31-33, which comprises 5 mg of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
35. The pharmaceutical composition of any one of claims 31-33, which comprises 10 mg of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
36. The pharmaceutical composition of any one of claims 31-33, which comprises 25 mg of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
37. The pharmaceutical composition of any one of claims 31-33, which comprises 50 mg of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.
38. Use of a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19 in the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a cancer.
39. The use of claim 38 wherein the cancer is a solid tumor or blood-borne tumor.
40. Use of a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19 in the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of undesired angiogenesis, an inflammatory disease, an autoimmune disease, or an immune disease.
41. Use of a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19 in the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a myelodysplastic syndrome.
42. Use of a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19 in the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a myeloproliferative disease.
43. Use of a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione of any one of claims 1-19 in the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a blood-borne tumor.
44. The use of any one of claims 38 to 43, wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is prepared to be administered orally, parenterally, nasally, topically or sublingually.
45. The use of claim 44 wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is prepared to be administered orally.
46. The use of claim 45 wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is in tablet form.
47. The use of claim 45 wherein the crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione is in capsule form.
48. The use of any one of claims 45-47 wherein the therapeutically or prophylactically effective amount is from 0.10 mg to 150 mg per day.
49. The use of any one of claims 45-47 wherein the therapeutically or prophylactically effective amount is from 5 mg to 25 mg per day.

Patentansprüche

1. Kristallines 3-(4-Amino-1-oxo-1,3 dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion-Hemihydrat.

16



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465



Jones Day
Rechtsanwälte, Attorneys-at-Law, Patentanwälte
Prinzregentenstrasse 11
80538 München
ALLEMAGNE

TRICA
Eingegangen
JD - Munich
09. Sep. 2011
08.12.2012
Bearb. 08.01.2012

Formalities Officer
Name: Ulrich, Chantal
Tel: +49 89 2399 - 2322
or call
+31 (0)70 340 45 00

Substantive Examiner
Name: Nyek, Agnes
Tel: +49 89 2399 - 2518

IV-fist

19.03.2012

ber. not.

94(3)

pre

Application No. 04 751 400.5 - 2112	Ref. J100871PCEP	Date 08.09.2011
Applicant CELGENE CORPORATION		

Communication pursuant to Article 94(3) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(2) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 4 months

from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 126(2) and 131(2) and (4) EPC. One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (R. 50(1) EPC).

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Art. 94(4) EPC).

Registered Letter

EPO Form 2001 12.10CSX



Nyeki, Agnes
Primary Examiner
For the Examining Division

Enclosure(s): 3 page/s reasons (Form 2906)
D6: WO2005/023192

Datum
Date 08.09.2011
Date

Blatt
Sheet 1
Feuille

Anmelde-Nr:
Application No: 04 751 400.5
Demande n°:

The examination is being carried out on the following application documents

Description, Pages

1-62 as published

Claims, Numbers

1-15 received on 19-07-2010 with letter of 19-07-2010

Drawings, Sheets

1/1 as published

Amendments / Additional subject-matter (Article 123(2) EPC)

- 1 The subject-matter of amended Claims 2-7 and 9-15 that were received on 19.07.2010 does not comply with the requirements of Article 123(2) EPC. In this regard, these claims introduce additional subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.
- 2 Claims 2-7 are not allowable since they represent generalisations of the originally filed subject-matter disclosed on page 15 of the description. In order to characterise the specific crystalline forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione as it is disclosed in the originally filed application, both the X-ray diffraction pattern and the DSC data should be included.
- 3 Claims 9-15 are not allowable since they represent new combinations of features being not originally disclosed. The originally filed application fails to provide a basis for the specific choice of the crystalline form of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione together with either the specific choice of the amount to be administered or the specific oral administration way.
- 4 However, the subject-matter of Claims 1 and 8 meets the requirements of Article 123(2) EPC.

In view of D5, the technical problem to be solved is the provision of crystalline forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione with beneficial properties.

The solution provided in present Claim 1 cannot be regarded obvious. There is no hint or suggestion in the prior art teaching towards the present crystalline forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione possessing the shown beneficial properties.

Consequently, the subject-matter of Claims 1 and 8 can be regarded inventive.

Clarity, conciseness, support (Article 84 EPC)

- 9 The terms "Form A", "Form B" and "Form E" in Claim 1 cannot be considered clear. In the absence of the characterizing X-ray powder diffraction and DSC data, it is not possible to determine to the skilled person which crystalline forms fall within the scope of these terms. Therefore, the X-ray powder diffraction and DSC data (see p.15,16 of the description) should be included in Claim 1.

Concluding remarks

- 10 The Applicant is invited to overcome the raised objections by suitable amendments or explanations where possible. The attention of the Applicant is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed (Article 123(2) EPC).



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399 - 0
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Ritter, Thomas Kurt
Jones Day
Prinzregentenstraße 11
80538 München
ALLEMAGNE

TRIPLE MANNING
Eingegangen
JD - Munich
- 8. Feb. 2012
Bearb.: DOR

For any questions about
this communication:
Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Date
06.02.12

Reference J100969PCEPT2	Application No./Patent No. 11185767.8 - 2117
Applicant/Proprietor Celgene Corporation	

Communication

The extended European search report is enclosed.

The extended European search report includes, pursuant to Rule 62 EPC, the European search report (R. 61 EPC) or the partial European search report/ declaration of no search (R. 63 EPC) and the European search opinion.

Copies of documents cited in the European search report are attached.

☒ 0 additional set(s) of copies of such documents is (are) enclosed as well.

The following have been approved:

☒ Abstract

☒ Title

☐ The Abstract was modified and the definitive text is attached to this communication.

The following figure(s) will be published together with the abstract: none

Refund of search fee

If applicable under Article 9 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.





EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 11 18 5767

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (IPC)
A	US 2002/045643 A1 (MULLER GEORGE W [US] ET AL) 18 April 2002 (2002-04-18) * page 9 - page 10; example 16 * -----	1-13	INV. C07D401/04
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)
			C07D
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search Munich		Date of completion of the search 19 January 2012	Examiner Sotoca Usina, E
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

EP 11 18 5767

19-01-2012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002045643 A1	18-04-2002	US 6316471 B1	13-11-2001
		US 6335349 B1	01-01-2002
		US 6476052 B1	05-11-2002
		US 2002045643 A1	18-04-2002

Datum
Date cf Form 1507
Date

Blatt
Sheet 1
Feuille

Anmelde-Nr:
Application No: 11 185 767.8
Demande n°:

The examination is being carried out on the **following application documents**

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

Drawings, Figures

1-54 as originally filed

Reference is made to the following documents:

D1 US 2002/045643 A1 (MULLER GEORGE W [US] ET AL) 18 April 2002
(2002-04-18)

The application relates to a process for preparing crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione hemihydrate (Claim 1 and dependent claims 2-7), to crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione hemihydrate obtainable by a process of claims 1-7 (Claim 8), to a process for preparing crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione dihydrate (Claim 9 and dependent claims 10-12) and to crystalline crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione dihydrate obtainable by a process of claims 9-12 (Claim 13).

1 Allowability of Subject Matter in the Divisional Application.

Claim 1 is based on the original application as seen on page 18. Basis for the temperature upper limit of 80 °C is found on page 20 table 2.

Claim 2 is based on page 18 line 21. Claim 3 is based on page 18 line 23. Claim 4 is based on page 18 and table 2 page 20.

Claims 5, 6 and 7 are based on page 18, on table 5 pages 21-22 and page 22 lines 1-2.

Claims 9-12 are based on pages 22 and 12.

Claims 8 and 13 are implicitly based in the whole of the application.

The description is based on the original description.

Figures are based on the original figures and tables 10 and 11.

The application is seen as complying with Article 76(1) EPC.

2 Clarity & Patentability

Claims 1-13 use the following terms: about (when referring to a numerical quantity), substantially pure which are not clear under Article 84 EPC. The same rationale applies to the description.

Claims directed to products which are defined in terms of a process for their manufacture are only allowable if there is no other information available in the application which could be used to define the product satisfactorily by reference to its composition, structure or some other testable parameter (T 0150/82, OJ 7/1984, 309) and if the products per se fulfil the requirements for patentability, (i.e. if they are new and inventive). A product is not rendered novel merely by the fact that it is produced by means of a novel process (cf. Guidelines, C - III, 4.12, and T 0150/82, OJ 7/1984, 309). Claims 8 and 13 relate to a "product by process" of two compounds which can be described without resorting to the production process. Thus they are seen as relating to the compound per se.

The present application claims a product-by-process, the compounds were granted in the granted application EP04783095. The practice of the EPO first-instance departments is not to allow that two applications (or a granted patent and an application) claim the same subject-matter (see Guidelines C-IV, 7.4 and C-VI, 9.1.6).

Consequently, the applicant is invited to amend/delete claims 8 and 13 in order to overcome this objection.

Page 1 lines 3-4, page 6 lines 15-16, page 15 lines 1-2 relate to documents being incorporated by reference in their entirety. Since these documents do not address the exact same problem in the exact same way, they contain subject matter not pertinent to the application, and thus do not comply with Article 84 EPC.

Page 31 lines 9-10 are seen as a source of unclarity according to Article 84 EPC. The scope of the claims is not understood with reference to the claims, but rather the claims define the scope of the claims.

The description contains many information which does not relate to the present invention, but rather to the parent application.

3 Novelty

D1 page 10 second column step E discloses the obtention of (S)-3-(1-oxo-4-aminoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione as a white solid after slurring in hot ethyl acetate. It is not seen as novelty hindering under Article 54(2) EPC.

4 Inventive Step

4.1 See under novelty.

4.2 The main difference between the application and D1 is seen in the different end-product (another polymorphic form of the same compound) and the different process for their obtention.

4.3 The objective technical problem can be seen in the provision of a method for the obtention of crystalline 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione hemihydrate and/or dihydrate.

4.4 Pages 17-22 "Preparation of Polymorphs B and E" do exemplify the preparation of polymorphic forms B and E (hemihydrated and dihydrated polymorph). The proposed solution can be seen as a working one.

4.5 The person skilled in the art would learn from D1 the preparation of a solid form of (S)-3-(1-oxo-4-aminoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione, but that form is neither crystalline, nor hemihydrated nor dihydrated. Although the person skilled in the art would suppose that a solid compound can result in polymorphism, she/he would have no way to predict which polymorphic forms exist and even less the process to prepare them. The proposed solution is seen as a working one for claims 1-7 and 9-12 under Article 56 EPC.

Prior art documents

5 Reference is made to the following documents:

D5 WO 03/097052 A (CELGENE CORP [US]) 27 November 2003
(2003-11-27)

D6 WO 2005/023192 A2 (CELGENE CORP [US]; CHEN ROGER SHEN-
CHU [US]; MULLER GEORGE W [US]; JAW) 17 March 2005
(2005-03-17)

6 D6 is cited by the Examiner, a copy of the document is annexed to the communication. D6 is an E-document which could be relevant for the novelty of the present claims in the sense of Article 54(3) EPC.

Novelty and Inventive step (Article 52(1) EPC in the sense of Article 54(1), 54(2), 54(3) and 56 EPC)

7 D5 discloses 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione for use in the treatment of the specific cancer types of present Claim 1.

D6 discloses the specific crystalline forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione including Form A, Form B and Form E of present Claim 1 for use in the treatment of cancer.

However, the prior art fails to disclose the specific crystalline forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione for use in the treatment of the specific cancer types as it is defined in present Claim 1.

8 D5 is regarded as the closest prior art.

Compared to D5, the distinguishing feature in Claim 1 is the definition of the specific crystalline forms: Form A, Form B and Form E.

The post-published document D6 provides evidence for the beneficial properties of these crystalline forms. The beneficial properties include thermal, mechanical and long-term physical stability and non-hygroscopy (see also Applicant's letter of 19.07.2010).

Appendix A

27

Country	Appl. No.	Patent No. (Issue Date)
ARIPO	AP/P/2006/003558	Accepted
Armenia	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Australia	2004270211	Patent 2004270211 (02/05/09)
Azerbaijan	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Belarus	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Bosnia-Herzegovina	BAP 062400 A	Granted
Canada	2537092	Patent 2537092 (08/09/11)
Canada	2687924	Patent 2687924 (08/09/11)
Canada	2687927	Allowed
Canada	2688694	Patent 2688694 (08/09/11)
Canada	2688695	Patent 2688695 (08/09/11)
Canada	2688708	Patent 2688708 (08/09/11)
Canada	2688709	Patent 2688709 (08/09/11)
China	200480030852.X	Allowed
EP	4783095.5	Patent 1667682 (11/02/11)
Eurasia	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Georgia	AP2004009329	Patent 4958 (10/12/09)
Japan	2006-525471	Patent 4733037 (04/28/11)
Kazakhstan	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Korea	10-2006-7004521	Patent 10-0979869 (08/27/10)
Korea	10-2009-7015932	Patent 10-1005991 (12/28/10)
Kosovo	P-973/08	Allowed
Kyrgyzstan	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Mexico	PA/a/2006/001994	Patent 268667 (07/27/09)
Moldova	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Mongolia	3732	Patent 2787 (10/05/06)
Morocco	28911	Patent 28084 (08/01/06)
New Zealand	546054	Patent 546054 (04/08/10)
Nicaragua	2006-00052I	Patent 1955RPI

28

Country	Appl. No.	Patent No. (Issue Date)
OAPI (Africa)	12006000078	Patent 13250 (09/29/06)
Philippines	1-2006-500458	Patent 1-2006-500458 (06/15/10)
Russia	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Singapore	200601423-7	Patent 120032 (01/30/09)
South Africa	2006/01858	Patent 2006/01858 (07/25/07)
Tajikistan	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Turkmenistan	200600535	Patent 009922 (02/19/08)
Ukraine	200603659	Patent 83504 (07/25/08)
US	10/934,863	Patent 7,465,800 (12/16/08)
US	12/220,336	Patent 7,977,357 (07/12/11)
US	12/335,262	Patent 8,058,443 (11/15/11)
US	12/335,395	Patent 7,855,217 (12/21/10)
US	12/335,350	Allowed
Uzbekistan	IAP20060110	Patent IAP3836 (01/30/09)