

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) Veröffentlichung im ABl.
- (B) An Vorsitzende und Mitglieder
- (C) An Vorsitzende
- (D) Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 10. Juni 2009**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0674/07 - 3.3.04
Anmeldenummer: 01901008.1
Veröffentlichungsnummer: 1255557
IPC: A61K 38/11
Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Stabile, nasal, oral oder sublingual anwendbare
pharmazeutische Zubereitung enthaltend Desmopressin

Patentinhaber:

Gebro Pharma GmbH

Einsprechender:

Ferring International Center S.A.

Stichwort:

Desmopressin / GEBRO

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 56
EPÜ R. 111 (2)

Schlagwort:

"Ausreichende Begründung der Entscheidung der
Einspruchsabteilung - (ja)"
"Erfinderische Tätigkeit - (ja)"

Zitierte Entscheidungen:

T 740/93, T 70/02

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0674/07 - 3.3.04

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.04
vom 10. Juni 2009

Beschwerdeführerin:
(Einsprechende)

Ferring International Center S.A.
Avenue de Rhodanie 60
CH-1007 Lausanne (CH)

Vertreter:

Spilgies, Jan-Hendrik
Hoffmann Eitle
Patent- und Rechtsanwälte
Arabellastraße 4
D-81925 München (DE)

Beschwerdegegnerin:
(Patentinhaberin)

Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbichl 13
A-6391 Fieberbrunn (AT)

Vertreter:

Wildhack & Jellinek
Patentanwälte
Landstraßer Hauptstraße 50
A-1030 Wien (AT)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
5. Februar 2007 zur Post gegeben wurde und mit
der der Einspruch gegen das europäische Patent
Nr. 1255557 aufgrund des Artikels 102 (2)
EPÜ 1973 zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. Kinkeldey
Mitglieder: M. Wieser
D. S. Rogers

Sachverhalt und Anträge

I. Die Einsprechende (Beschwerdeführerin) hat Beschwerde gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung eingelegt, mit der ihr Einspruch gegen das Europäische Patent Nr. 1 255 557 zurückgewiesen wurde (Artikel 102 (2) EPÜ 1973).

II. Die Beschwerdeführerin beantragte, die angefochtene Entscheidung aufzuheben, den Fall zur weiteren Behandlung an die erste Instanz zurückzuverweisen und die Beschwerdegebühr zurückzuerstatten, da die Entscheidung der Einspruchsabteilung nicht den Erfordernisse von Regel 68 (2) EPÜ 1973 (Regel 111 (2) EPÜ) entspreche.

Hilfsweise wurde beantragt, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent zu widerrufen, oder, wenn die Kammer diesem Antrag nicht nachkommen sollte, eine mündliche Verhandlung anzuberaumen.

Die Patentinhaberin (Beschwerdegegnerin) beantragte die Beschwerde zurückzuweisen oder hilfsweise eine mündliche Verhandlung anzuberaumen. Hilfsweise wurde beantragt, die Entscheidung aufzuheben und das Patent auf der Grundlage der Hilfsanträge 1 bis 4, eingereicht mit dem Schreiben, datiert am 27. Februar 2008, aufrechtzuerhalten.

III. Die Kammer teilte ihre vorläufige Meinung in einem Bescheid am 12. November 2008 mit.

IV. Am 30. April 2009 teilte die Beschwerdeführerin der Kammer mit, dass sie den Antrag auf mündliche

Verhandlung zurückziehe und eine Entscheidung auf der Basis des schriftlichen Verfahrens beantrage ("A decision based on the written procedure is requested.")

V. Anspruch 1 des Streitpatents wie erteilt lautet folgendermaßen:

"Stabile, nasal, oral oder sublingual anwendbare pharmazeutische Zubereitung zur Anwendung am Patienten, in Form einer flüssigen Lösung von Desmopressin als aktivem Wirkstoff, wobei diese Lösung ein Osmotikum und einen Puffer enthält, welcher den pH-Wert im Bereich 4 bis 6 hält, **dadurch gekennzeichnet, dass** zur Stabilisierung des Desmopressins der Puffer Apfelsäure ist."

Die abhängigen Ansprüche 2 bis 16 beziehen sich auf bevorzugte Ausführungsformen der Zubereitung gemäß Anspruch 1.

Anspruch 17 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung der beanspruchten Zubereitung. Die Ansprüche 18 bis 20 beziehen sich auf ein nasal, bzw. oral, bzw. sublingual anwendbares Pharmazeutikum, enthaltend die beanspruchte Zubereitung. Die Ansprüche 21 und 22 beziehen sich auf die Verwendung der beanspruchten Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bestimmter Krankheiten und Störungen von Patienten.

VI. In dieser Entscheidung werden folgende Entgegenhaltungen erwähnt:

- (1) WO 95/01 185
- (2) Römpp Lexikon Chemie, 9.Auflage, 1995,
Thieme Verlag, Stuttgart - New York,
Seiten 1899 bis 1901
- (3) EP-A-0 183 527
- (4) J. Agric. Food Chem., Bd.43, 1995,
Seiten 2608 bis 2612

VII. Die Argumente der Beschwerdeführerin können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Entscheidung der Einspruchsabteilung sei unvollständig. Sie enthalte wesentliche Argumente und wichtige, während der mündlichen Verhandlung diskutierte Punkte nicht und erfüllte daher nicht die Erfordernisse von Regel 111 (2) EPÜ (Regel 68 (2) EPÜ 1973).

Insbesondere bei der Definition des der Erfindung zugrundeliegenden technischen Problems, die sich erst aus einer Beantwortung der Frage ergeben könne, ob der behauptete technische Effekt überhaupt realisiert wurde, seien Argumente der Beschwerdeführerin unbeachtet geblieben. Deshalb solle der Fall an die erste Instanz zurückverwiesen und die Beschwerdegebühr rückerstattet werden.

Das Streitpatent enthalte keinen Beweis, dass das laut Einspruchsabteilung der Erfindung zugrunde liegende Problem, nämlich die Verbesserung der Stabilität des

Wirkstoffes Desmopressin in einer flüssigen pharmazeutischen Zubereitung, vom beanspruchten Gegenstand gelöst sei. Der Gegenstand von Anspruch 1 definiere zwar die Art des verwendeten Puffers, nämlich Apfelsäure, sei aber bezüglich der verwendeten Pufferkonzentration nicht limitiert.

Die im Streitpatent enthaltenen Vergleichsbeispiele unterschieden sich vom Gegenstand des nächstliegenden Standes der Technik (Entgegenhaltung (1)) nicht nur durch die Verwendung eines unterschiedlichen Puffers, sondern auch durch die Konzentration des jeweiligen Puffers. Es sei daher nicht möglich, eine Verbesserung der Stabilität von Desmopressin lediglich der Art des im Streitpatent verwendeten Puffers zuzuschreiben. Laut Rechtsprechung der Beschwerdekammern müsse jedoch in Fällen, in denen ein überraschender technischer Effekt gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik durch Vergleichsversuche belegt werde, in überzeugender Art gezeigt werden, dass der erreichte technische Effekt seinen Ursprung in dem Merkmal finde, das die Erfindung vom nächstliegenden Stand der Technik unterscheide.

Das der Erfindung tatsächlich zugrundeliegende Problem sei daher lediglich die Bereitstellung von flüssigen, Desmopressin enthaltenden Zubereitungen, die gegenüber Entgegenhaltung (1), welche den Einsatz eines Zitronensäure/Phosphat Puffers offenbare, einen anderen Puffer verwenden.

Die beanspruchte Lösung dieses Problems sei für den Fachmann naheliegend gewesen. Apfelsäure habe einen ähnlichen pK Wert wie die in Entgegenhaltung (1) verwendeten Puffer und sei wie z.B. aus der

Entgegenhaltung (2) bekannt, ebenfalls als Lebensmittelzusatz, also für den menschlichen Konsum geeignet. Darüber hinaus sei sie, wie aus der Entgegenhaltung (3) hervorgehe, als konventioneller Puffer für polypeptidhaltige pharmazeutische Zusammensetzungen bekannt gewesen.

VIII. Die Argumente der Beschwerdegegnerin können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Begründung der Entscheidung der Einspruchsabteilung sei zwar kurz, jedoch in den wesentlichen Punkten ausreichend substantiiert. Die wichtigen Argumente der Parteien seien berücksichtigt und die Definition des der Erfindung zugrundeliegenden technischen Problems in korrekter Weise durchgeführt worden. Die Beweislast für die Behauptung, dass das von der Einspruchsabteilung definierte Problem vom Anspruchsgegenstand nicht gelöst sei, obliege der Beschwerdeführerin. Trotzdem seien im Beschwerdeverfahren zusätzliche Versuche eingereicht worden, die unter Verwendung identischer Pufferkonzentrationen belegten, dass die Stabilisierung von Desmopressin in flüssigen Zusammensetzungen verbessert würde, wenn an Stelle des in Entgegenhaltung (1) verwendeten Zitronensäure/Phosphat Puffers Apfelsäure zugesetzt würde.

Die Lösung des der Erfindung zugrundeliegenden Problems, nämlich die Bereitstellung flüssiger, Desmopressin enthaltender Lösungen mit verbesserter Stabilität, sei aus einer Kombination der Offenbarungen in den Entgegenhaltungen(1) und (3) nicht in naheliegender Weise abzuleiten.

Entscheidungsgründe

*Form der Entscheidung - Regel 111 (2) EPÜ
(Regel 68 (2) EPÜ 1973)*

1. Die beschwerte Entscheidung befasst sich auf den Seiten 3 und 4 mit der Frage der erfinderischen Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ).

Als nächstliegender Stand der Technik wird die Entgegenhaltung (1) angeführt, die, wie das Streitpatent, stabilisierte, flüssige, pharmazeutische Zubereitungen offenbart, die Desmopressin enthalten.

Das der Erfindung zugrundeliegende Problem wird von der Einspruchsabteilung, im Einklang mit Paragraph [0003] des Streitpatents, darin gesehen, die Stabilität des Wirkstoffs Desmopressin in einer flüssigen pharmazeutischen Zubereitung zu verbessern, und zwar unabhängig von der Verwendung bzw. Art eines Konservierungsmittels.

Die Einspruchsabteilung stellt im ersten Absatz auf Seite 4 ihrer Entscheidung fest, dass die Entgegenhaltung (1) keinen Hinweis darauf enthalte, dass der verwendete Puffer einen Einfluss auf die Stabilität von Desmopressin habe, dass aber der Einsatz von quaternären Aminen als Konservierungsmittel die Adsorption des Wirkstoffes an Gefäßwänden verhindere und somit die Stabilität erhöhe.

Im darauffolgenden Absatz hält sie fest, dass sich der Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents vom Gegenstand der Entgegenhaltung (1) dadurch unterscheide,

das an Stelle von Zitronensäure/Phosphat Apfelsäure als Puffer eingesetzt wird.

Abschließend wird erörtert, dass das Streitpatent in Paragraph [0051] den Einfluss von Apfelsäure auf die Stabilität von Desmopressin zeige und die Schlussfolgerung gezogen, dass die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe gelöst sei.

Die Entscheidung folgt somit dem Aufbau des von den Beschwerdekammern in der Regel angewandten Aufgabeförderungslösungs-Ansatzes.

2. Die Beschwerdeführerin macht nun aber geltend, dass es aus der Entscheidung nicht ersichtlich sei, dass der "angeblich" erreichte technische Effekt der Erfindung zwischen den Parteien strittig gewesen sei. Darüber hinaus habe die Einspruchsabteilung nicht geprüft ob dieser "angeblich" erreichte technische Effekt tatsächlich realisiert wurde, sondern sei den Argumenten der Beschwerdeführerin ohne Angabe von Gründen nicht gefolgt.

3. Gemäß Regel 111 (2) EPÜ sind Entscheidungen des Europäischen Patentamtes, die mit der Beschwerde angefochten werden können, zu begründen.

Die Kammer kann der Beschwerdeführerin nicht zustimmen, dass es der Entscheidung nicht zu entnehmen sei, dass die Frage des der Erfindung zugrundeliegenden technischen Problems, bzw. der Realisierung des behaupteten technischen Effekts, zwischen den Parteien strittig war. Vielmehr, kann der Leser der Entscheidung aus der Tatsache, dass sie sich in Punkt (2) auf den

Seiten 3 und 4 mit eben diesem Thema auseinandersetzt, den Schluss ziehen, dass dieser Punkt von den Parteien im Verfahren unterschiedlich gesehen wurde.

4. Ebenso kann sich die Kammer der Auffassung der Beschwerdeführerin nicht anschließen, wonach die Einspruchsabteilung nicht geprüft hätte, ob das von ihr definierte technische Problem vom beanspruchten Gegenstand gelöst worden sei und dass sie ohne Angabe von Gründen und ohne die Argumente der Beschwerdeführerin zu berücksichtigen zu einer für die Beschwerdegegnerin positiven Entscheidung gelangt sei, denn die beschwerte Entscheidung verweist auf Paragraph [0051] Streitpatents, in dem eine Verzögerung der Abbaugeschwindigkeit von Desmopressin "im Apfelsäuresystem" um den Faktor 1,5 offenbart wird. Der Paragraph [0051] schließt sich im Streitpatent an die Beschreibung zahlreicher vergleichender Untersuchungen zur Stabilität von Desmopressin in Gegenwart von Apfelsäure an, und zwar in Abhängigkeit von der chiralen Form der Apfelsäure, von der Anwesenheit eines Konservierungsmittels, im Vergleich zum Zitronensäure/Phosphaat Puffersystem und bei unterschiedlichen Desmopressin- und/oder Apfelsäure-Konzentrationen.

5. Die Kammer stimmt zu, dass die Entscheidung in diesem Punkt kurz ist; dieser Umstand als solcher führt nicht notwendigerweise zu einer "nicht substantiierten" Entscheidung. Auch mit wenigen Worten kann das Entscheidende gesagt werden. Hier ist die Kammer der Auffassung, dass die entscheidende Frage von der Einspruchsabteilung mit logisch nachvollziehbaren Gedanken beantwortet wurde, mit dem Ergebnis, dass das

Streitpatent die entsprechenden Daten und Angaben enthalte, die den Schluss zulassen, dass das zugrundeliegende technische Problem gelöst wurde.

Die von der Beschwerdeführerin im Schriftsatz vom 15. Juni 2007 angeführten Entscheidungen der Beschwerdekammern T 70/02 vom 15. März 2002 und T 740/93 vom 10. Januar 1996, die sich mit Entscheidungen der ersten Instanz befassen, die entweder keinerlei Begründung bezüglich der entscheidungserheblichen Punkte enthalten, oder eine Begründung zu der sich die Beteiligten nicht äußern konnten, sind für den vorliegenden Fall daher nicht relevant.

Die Kammer ist überzeugt, dass die Entscheidung der Einspruchsabteilung den Erfordernissen von Regel 111 (2) EPÜ genügt.

6. Im Lichte dieser Entscheidung wird der Antrag der Beschwerdeführerin den Fall wegen eines wesentlichen Verfahrensfehlers an die erste Instanz zurückzuverweisen und die Beschwerdegebühr zurückzuzahlen zurückgewiesen.

Erfinderische Tätigkeit - Artikel 56 EPÜ

7. Im Lichte der von den Beschwerdekammern des EPA aufgestellten Kriterien stimmt die Kammer im vorliegenden Fall den Parteien und der Einspruchsabteilung zu, wonach die Entgegenhaltung (1) den nächstliegenden Stand der Technik darstellt.

Die Entgegenhaltung (1) offenbart stabile, pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein biologisch aktives Peptid, bevorzugt Desmopressin, einen Puffer,

bevorzugt einen Zitronensäure/Phosphat Puffer, ein quaternäres Amin als Konservierungs- oder Desinfektionsmittel, bevorzugt Benzalkoniumchlorid und ein Agens das den osmotischen Druck kontrolliert, bevorzugt Natriumchlorid, enthalten.

8. Das der Erfindung zugrundeliegende technische Problem wird in Absatz [0003] des Streitpatents in der Verbesserung der Stabilisierung des Wirkstoffs Desmopressin in einer flüssigen pharmazeutischen Lösung gesehen, unabhängig von der Verwendung bzw. Art eines Konservierungsmittels.
9. Der Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents unterscheidet sich von der Offenbarung in Entgegenhaltung (1) dadurch, dass als Puffer Apfelsäure verwendet wird.
10. Die folgenden Fragen müssen von der Kammer beantwortet werden:
 - (i) Wurde das im Absatz [0003] des Patents definierte Problem über die gesamte Breite der Ansprüche gelöst?
 - (ii) Gibt es in den zitierten Entgegenhaltungen des Standes der Technik ausreichende Hinweise und Informationen, die es einem Fachmann nahelegen würde, die Offenbarung im nächstliegenden Stand der Technik so zu verändern, dass er in naheliegender Weise zum beanspruchten Gegenstand gelangen würde?

11. Bezüglich der ersten Frage argumentiert die Beschwerdeführerin, dass die Vergleichsversuche im Streitpatent ungeeignet seien, um in substantiiertes Weise den beanspruchten technischen Effekt, nämlich die verbesserte Stabilität von Desmopressin, dem technischen Merkmal des beanspruchten Gegenstandes zuzuordnen das ihn vom Gegenstand der Offenbarung in Entgegenhaltung (1) unterscheidet, nämlich der Verwendung von Apfelsäure als Puffer. Die Beschwerdeführerin beanstandet zwar nicht die Korrektheit der im Streitpatent angeführten Experimente, verweist aber darauf, dass sie sich vom Gegenstand des nächstliegenden Standes der Technik (Entgegenhaltung (1)) nicht nur durch die Verwendung eines unterschiedlichen Puffers, sondern auch durch die Konzentration des jeweils verwendeten Puffers unterscheiden. Es wäre daher durchaus möglich, dass der technische Effekt durch die veränderte Konzentration des Puffers aber unabhängig von der Art des Puffers erreicht würde.
12. Die Beschwerdeführerin vertritt die Ansicht, dass die Beweislast dafür, dass die Verwendung von Apfelsäure anstatt der in Entgegenhaltung (1) verwendeten Puffer unabhängig von der verwendeten Pufferkonzentration zur Verbesserung der Stabilität von Desmopressin in wässrigen Zusammensetzungen führe, bei der Beschwerdegegnerin liegen würde.
13. Die Argumente der Beschwerdeführerin, insbesondere deren Auffassung, dass es Aufgabe der Gegenseite sei die Realisierung des gewünschten technischen Effekts zu beweisen, werden von der Beschwerdegegnerin zurückgewiesen.

Dennoch hat die Beschwerdegegnerin mit Schreiben, datiert am 27. Februar 2008, weitere Vergleichsversuche eingereicht. Die Ergebnisse dieser Versuche werden auf den Seiten 4 bis 7 des Schreibens zusammengefasst. In den Tabellen 2 bis 4 auf Seite 6 wird der hydrolytische Abbau von Desmopressin in wässrigen Lösungen verglichen. Die untersuchten Lösungen (bezeichnet als "Rezeptur-Nr." 1, 2, 3, 28 und 29) unterscheiden sich nur durch die Art des in ihnen enthaltenen Puffersystems. Es zeigt sich, dass die Stabilität von Desmopressin in wässrigen Lösungen, die Apfelsäure enthalten höher ist als in Vergleichslösungen, die die gleichen Konzentrationen anderer Puffer, nämlich Zitronensäure/Phosphat oder Zitronensäure enthalten.

14. Angesichts der Offenbarung in der Patentschrift, die nun noch zusätzlich durch die von der Beschwerdegegnerin nachgereichten Vergleichsversuche bestätigt wurde, gelangt die Kammer zu der Überzeugung, dass das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem, nämlich die Verbesserung der Stabilität des Wirkstoffs Desmopressin in einer flüssigen pharmazeutischen Lösung, über die gesamte Breite der Ansprüche gelöst wurde.
15. Es verbleibt somit zu überprüfen, ob die beanspruchte Lösung diese Probleme auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht, d.h. ob es für einen Fachmann naheliegend gewesen wäre, die in Entgegenhaltung (1) offenbarten Zusammensetzungen so zu verändern, dass er zum Gegenstand von Anspruch 1 gelangt wäre.

Die von der Beschwerdeführerin diesbezüglich auf den Seiten 14 und 15 des Schreibens vom 15. Juni 2007 angeführten Argumente sind hier nicht relevant, da sie

von einem unterschiedlichen, der Erfindung zugrunde liegenden Problem ausgehen (siehe Absatz (VI) oben).

16. Entgegenhaltung (1) selbst enthält keinen Hinweis der es nahelegen würde, die darin offenbarten Puffersysteme durch Apfelsäure zu ersetzen.

Die Entgegenhaltung (2) ist ein chemisches Nachschlagewerk und behandelt auf den Seiten 1899 bis 1901 allgemein die Gruppe der Hydroxycarbonsäuren, zu denen auch die Apfelsäure gehört. Es wird angeführt, dass sich sowohl die in Entgegenhaltung (1) verwendete Zitronensäure als auch die Apfelsäure als Lebensmittelzusatzstoff eignen.

Die Entgegenhaltung (3) offenbart nasal anwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff Calcitonin enthalten, ein Polypeptid aus 32 Aminosäuren. Den Zusammensetzungen ist ein "Absorptions-Verstärker" (absorption enhancer) zugesetzt. Ein möglicher "Absorptions-Verstärker" ist die Apfelsäure und deren Salze (Anspruch 1).

Die Entgegenhaltung (4) beschäftigt sich mit der Abhängigkeit der Abbaurate des Süßstoffs Aspartame (α -L-aspartyl-L-phenylalanin 1-methyl Ester) in Abhängigkeit von der Konzentration des vorhandenen Zitronensäure- oder Phosphat-Buffers.

17. Keine dieser Entgegenhaltungen erwähnt einen Einfluss der Apfelsäure auf die Stabilität von Peptiden in flüssigen Lösungen.

Weder aus diesen, noch aus anderen zitierten
Entgegenhaltungen, würde der Fachmann einen Hinweis
erhalten, die Offenbarung in Entgegenhaltung (1) in
einer Weise zu verändern, die in naheliegender Weise zum
Gegenstand von Anspruch 1 zu führen würde.

18. Die Kammer gelangt daher zu der Überzeugung, dass der
Gegenstand der Ansprüche 1 bis 22 des erteilten Patents
auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht und den
Erfordernissen des Artikel 56 EPÜ entspricht.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

P. Cremona:

U. Kinkeldey