

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 16. November 2017**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0113/15 - 3.3.07

Anmeldenummer: 07001087.1

Veröffentlichungsnummer: 1825849

IPC: A61K9/70, A61K31/4468

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Transdermales therapeutisches System mit Fentanyl

Anmelderin:

LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 84

Schlagwort:

Patentansprüche - Klarheit (nein)



Beschwerdekammern
Boards of Appeal
Chambres de recours

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

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0113/15 - 3.3.07

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.07
vom 16. November 2017

Beschwerdeführerin: LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG
(Anmelderin) Lohmannstrasse 2
56626 Andernach (DE)

Vertreter: Siemund, Volker
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Lohmannstr. 2
56625 Andernach (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Prüfungsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 31. Juli 2014 zur Post gegeben wurde und mit der die europäische Patentanmeldung Nr. 07001087.1 aufgrund des Artikels 97 (2) EPÜ zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender J. Riolo
Mitglieder: R. Hauss
T. Bokor

Sachverhalt und Anträge

I. Die vorliegende Beschwerde richtet sich gegen die in der mündlichen Verhandlung vom 1. Juli 2014 verkündete und am 31. Juli 2014 zur Post gegebene Entscheidung der Prüfungsabteilung, die europäische Patentanmeldung Nr. 07 001 087.1 zurückzuweisen.

II. Grundlage für die Entscheidung waren ein mit Schreiben vom 27. Juli 2012 vorgelegter Hauptantrag und ein in der mündlichen Verhandlung vor der Prüfungsabteilung vorgelegter Hilfsantrag.

Anspruch 1 des Hauptantrags hat den folgenden Wortlaut:

"1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) bestehend aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer Fentanyl enthaltenden Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyacrylat selbstklebend und frei von Carboxylgruppen ist, für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen 5 und 20 Gewichtsprozenten aufweist, und daß die wirkstoffhaltige Schicht mindestens 80 Gewichtsprozent des eingearbeiteten Fentanyls in molekulardispers gelöster Form enthält."

Anspruch 1 des damaligen Hilfsantrags hatte denselben Wortlaut, ergänzt durch einen Disclaimer, der sich auf eine Matrixschicht mit einer bestimmten Zusammensetzung bezog.

III. In der Sache kam die Prüfungsabteilung unter anderem zu dem Ergebnis, dass der Gegenstand von Anspruch 1 und der von Anspruch 1 abhängigen Ansprüche unklar sei (Artikel 84 EPÜ), da ohne Angabe einer Messmethode

der Parameter "Sättigungslöslichkeit von Fentanyl in Polyacrylat" nicht eindeutig definiert sei. Insbesondere kämen mehrere Messmethoden in Betracht, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. Dieser Einwand gelte gleichermaßen auch für die Ansprüche des Hilfsantrags.

- IV. Die Anmelderin legte gegen diese Entscheidung Beschwerde ein.
- V. In einer Mitteilung gemäß Artikel 15(1) VOBK erläuterte die Kammer ihre vorläufige Einschätzung, unter anderem zur Frage der Klarheit:
- In der vorliegenden Anmeldung sei nicht angegeben, wie die Sättigungslöslichkeit bestimmt werden solle (Punkt 1.1 der Mitteilung). Abgesehen von der Frage, welche Messmethode grundsätzlich zur Bestimmung der Sättigungslöslichkeit geeignet sei (Punkt 1.1.2 und 1.1.5 der Mitteilung), seien die folgenden Punkte relevant: Zunächst müsse geklärt sein, in welcher Matrix die Sättigungslöslichkeit zu bestimmen sei (Punkt 1.1.3 der Mitteilung); weiter wären jedenfalls auch die Messbedingungen im Hinblick auf Variablen anzugeben, die das Messergebnis beeinflussen könnten (Punkt 1.1.4 der Mitteilung). So sei insbesondere bekannt, dass die Temperatur einen Einfluss auf die Löslichkeit habe. Die im Verfahren befindlichen Beweismittel lieferten diesbezüglich keinen Hinweis auf spezielle, zwingend einzuhaltende Messbedingungen.
- VI. Mit Schriftsatz vom 28. September 2017 legte die Beschwerdeführerin unter anderem ein Sachverständigen-Gutachten (D32) als Beweismittel vor. In diesem wird Bezug genommen auf die ICH-Empfehlung für eine internationale Richtlinie, die technische Anforderungen für die Arzneimittelzulassung in der EU, Japan und den

USA im Hinblick auf die Stabilitätsprüfung neuer Arzneiwirkstoffe und Arzneimittel definiert (D36).

D32: Gutachten von Dr. H.-M. Wolff (9. September 2017)

D36: ICH Harmonised Tripartite Guideline
Stability Testing of New Drug Substances and
Products Q1A(R2) (Current Step 4 version dated
6 February 2003); Seiten i, ii, 1-18
ICH = International Conference on Harmonisation
of Technical Requirements for Registration of
Pharmaceuticals for Human Use)

Weiterhin legte die Beschwerdeführerin unter der
Bezeichnung "Hilfsantrag 1" einen geänderten
Hilfsantrag vor, der den bisherigen Hilfsantrag
ersetzt.

Anspruch 1 des neuen Hilfsantrags lautet wie folgt:

*"1. Transdermales Therapeutisches System (TTS)
bestehend aus einer wirkstoffundurchlässigen
Rückschicht, einer Fentanyl enthaltenden Matrixschicht
auf Basis von Polyacrylat und einer vor Gebrauch zu
entfernenden Schutzschicht,
dadurch gekennzeichnet, dass das Polyacrylat
i) selbstklebend und frei von Carboxylgruppen ist,
ii) für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen
5 und 20 Gewichtsprozenten aufweist, und
dass die wirkstoffhaltige Schicht mindestens 80
Gewichtsprozent des eingearbeiteten Fentanyls in
molekulardispers gelöster Form enthält,
und dass die Sättigungslöslichkeit der
wirkstoffhaltigen Schicht nicht unter 3 und nicht
über 20 Gewichtsprozenten liegt,
wobei ein TTS ausgenommen ist, dessen wirkstoffhaltige
Schicht*

- a. ein Polyacrylat, dessen zugrunde liegendes Monomeregemisch aus 28% Vinylacetat, 67% 2-Ethylhexylacrylat, 4,9% 2-Hydroxyethylacrylat und 0,1% Glycidylmethacrylat besteht, und
- b. Glycerylmonolaurat enthält."

VII. Eine mündliche Verhandlung fand am 16. November 2017 statt.

VIII. Die Argumente der Beschwerdeführerin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Sättigungslöslichkeit von Substanzen sei eine bekannte und übliche Messgröße. Der Parameter "Sättigungslöslichkeit von Fentanyl in Polyacrylat" sei daher auch ohne die Angabe einer Messmethode eindeutig definiert als die bei einer gegebenen Temperatur maximal in einem (spezifischen) Polyacrylat erreichbare thermodynamisch stabile Konzentration von gelöstem Fentanyl, die im Gleichgewicht mit einer festen, kristallinen Phase von Fentanyl stehe. Diese Kenngröße stelle für das jeweils betrachtete Polyacrylat-Polymer eine Stoffkonstante dar.

Es handle sich somit um eine direkt messbare Eigenschaft, die ohne weiteres im Rahmen der üblichen Fertigkeiten des Fachmanns mit jeder geeigneten Messmethode bestimmt werden könne. Nicht alle der von der Prüfungsabteilung angeführten Messmethoden seien zur Messung der Sättigungslöslichkeit gemäß Anspruch 1 geeignet, was die teilweise abweichenden Ergebnisse erkläre. Dagegen lieferten alle geeigneten Methoden innerhalb der Messtoleranzen übereinstimmende, korrekte Ergebnisse.

Zwar sei allgemein bekannt, dass die Sättigungslöslichkeit temperaturabhängig sei, und dass die Aufnahme von Wasser die Lösungsfähigkeit des Polyacrylats für den Wirkstoff herabsetzen könne. Somit müsse die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit unter kontrollierten Bedingungen bezüglich Temperatur und Luftfeuchtigkeit erfolgen. Wie im Gutachten D32 ausgeführt, sei die Angabe von Messbedingungen in der vorliegenden Anmeldung jedoch unnötig, da der Fachmann ohne weitere Angaben von Normalbedingungen ausgehe (vgl. D32: Seite 15, Absatz 4 sowie Seite 22, Punkt (4)). Für den Fachmann als Entwickler in der pharmazeutischen Industrie sei es demgemäß selbstverständlich, die Messung an einer getrockneten, bei 25°C und 60% rF mit Fentanyl gesättigten Polyacrylat-Matrix durchzuführen. Dies entspreche den verbindlichen Testbedingungen für die Langzeitlagerung von pharmazeutischen Produkten, wie sie aus dem Beweismittel D36 (dort Abschnitt 2.1.7) zu entnehmen seien.

- IX. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Fortsetzung des Verfahrens, implizit die Erteilung eines Patents, auf der Grundlage der Ansprüche 1-8 des Hauptantrags vom 27. Juli 2012, eingegangen am 31. Juli 2012, oder hilfsweise auf der Grundlage des Hilfsantrags, eingereicht mit Schreiben vom 28. September 2017.

Entscheidungsgründe

1. Hauptantrag (Artikel 84 EPÜ)
- 1.1 Der vorliegende Anspruch 1 ist auf ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) gerichtet, das eine Fentanyl enthaltende Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat enthält. Als Basis der Matrixschicht kommen anspruchsgemäß aber nicht alle Polyacrylate in Frage, sondern nur solche, die jede der folgenden drei Eigenschaften aufweisen:
 - (1) Das Polyacrylat ist selbstklebend.
 - (2) Das Polyacrylat ist frei von Carboxylgruppen.
 - (3) Das Polyacrylat weist für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen 5 und 20 Gewichtsprozenten auf.Die Angabe dieser drei obligatorischen Eigenschaften führt also zur Auswahl einer Untergruppe von Polyacrylaten, die in dem anspruchsgemäßen TTS als Basis der Matrixschicht zum Einsatz kommen können.
- 1.2 Die Sättigungslöslichkeit ist bekanntermaßen ein Parameter, der temperaturabhängig ist. Allerdings ist im vorliegenden Anspruch nicht angegeben, bei welcher Temperatur die Sättigungslöslichkeit des Fentanyls in dem jeweiligen Polyacrylat zu bestimmen ist. Diese Angabe findet sich auch nirgendwo sonst in der vorliegenden Anmeldung.
- 1.3 Daher stellt sich die Frage, ob der Fachmann unter diesen Umständen in der Lage ist, zweifelsfrei festzustellen, welche Polyacrylate zu der im Anspruch definierten Gruppe gehören.
- 1.4 Die Beschwerdeführerin räumte zwar ein, dass die Sättigungslöslichkeit temperaturabhängig sei, und dass

ihre Bestimmung deshalb unter kontrollierten Bedingungen bezüglich der Temperatur (und im vorliegenden Fall auch bezüglich der Luftfeuchtigkeit) erfolgen müsse. Sie vertrat jedoch die Auffassung, dass für den Fachmann auf dem Gebiet der pharmazeutischen Entwicklung von TTS gar keine andere Messtemperatur als 25°C (bei 60% rF) für die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit in Frage kommen könne. Dies wurde begründet mit dem Verweis auf international harmonisierte Standards, die im Rahmen der für Arzneimittelzulassungsverfahren geltenden Anforderungen rechtsverbindlich einzuhalten seien; speziell seien im vorliegenden Fall die von der ICH veröffentlichten Testbedingungen für die Lagerstabilität von Pharmazeutika (D36) maßgeblich.

- 1.5 Dieser Sichtweise kann sich die Kammer allerdings nicht anschließen, da vorliegend kein zwingender Zusammenhang zwischen der Bestimmung der Sättigungslöslichkeit einerseits und den gegebenenfalls zur Prüfung der Lagerstabilität des TTS erforderlichen Messungen andererseits ersichtlich ist:
 - 1.5.1 Wie bereits erläutert (vgl. Punkt 1.1), stellt der für die Sättigungslöslichkeit von Fentanyl in Polyacrylat angegebene Wertebereich lediglich ein Auswahlkriterium für die anspruchsgemäß als Basismaterial der wirkstoffhaltigen Matrixschicht zu verwendenden Polyacrylate dar.
 - 1.5.2 Aus der Beschreibung der vorliegenden Anmeldung lässt sich entnehmen, dass es unter dem Gesichtspunkt der Optimierung der einzusetzenden Wirkstoffkonzentrationen und der Wirkstoffausnutzung generell von Vorteil ist, wenn die Löslichkeit des Fentanyls in den wirkstoffhaltigen Teilen des TTS nicht zu hoch ist (vgl. Seite 4, Zeile 15 bis Seite 5, Zeile 10 der

Anmeldung). Dass anspruchsgemäß von vornherein nur Polyacrylate mit einer begrenzten Sättigungslöslichkeit für Fentanyl als Basismaterial der Matrixschicht wählbar sind, steht im Einklang mit dieser technischen Lehre.

1.5.3 Hieraus allein lässt sich kein zwingender Grund herleiten, aus welchem die Angabe der Sättigungslöslichkeit unbedingt auf eine Temperatur von 25°C zu beziehen wäre. Die Vorauswahl einer bestimmten Gruppe von Polyacrylaten kann genauso gut getroffen werden, wenn die Sättigungslöslichkeit bei irgendeiner anderen Temperatur bestimmt wird, die nicht prinzipiell als Messbedingung ungeeignet ist. Durchaus denkbar wäre beispielsweise, dass die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit bei Raumtemperatur erfolgen soll, was bereits bei Berücksichtigung unterschiedlicher Gegebenheiten (wie beispielsweise Klimazonen) eine Variationsbreite von 15°C bis 30°C umfassen kann. Weiter wäre es auch möglich, hierfür die bei Anwendung eines TTS auf der Haut erreichte Temperatur oder die Temperatur, bei welcher die Matrixschicht hergestellt wird, zugrundezulegen. Somit erscheint nach Auffassung der Kammer mindestens ein Temperaturbereich zwischen 15°C und 35°C als hinreichend plausibel. Da die Anmeldung zu den diesbezüglichen Überlegungen der Erfinder schweigt, lässt sich die Temperatur anhand der in der Anmeldung selbst enthaltenen Informationen nicht weiter eingrenzen.

1.5.4 Die Beschwerdeführerin hat sich daher für die erforderliche Temperaturangabe auf das Allgemeinwissen des Fachmanns berufen, wonach es selbstverständlich sei, dass die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit bei 25°C erfolgen müsse (vgl. Punkt 1.4). Das von ihr in diesem Zusammenhang als Beweismittel angeführte Dokument D36 betrifft Lagerungsversuche zur Beurteilung

der Stabilität von neuen Arzneiwirkstoffen (D36: Abschnitt 2.1) bzw. Arzneimitteln (D36: Abschnitt 2.2), bei denen bestimmte Testbedingungen einzuhalten sind. Die in D36 genannten Anforderungen sollen für die Arzneimittelzulassung in der EU, in Japan und in den Vereinigten Staaten gelten, betreffen aber nicht notwendigerweise andere Regionen der Welt (D36: Abschnitt 1.1). Der Parameter "Sättigungslöslichkeit" wird in dem Dokument nicht behandelt. Vielmehr wird angegeben, dass der Einfluss verschiedener Umweltfaktoren (wie Temperatur, Feuchtigkeit oder Licht) auf die Stabilität des Arzneiwirkstoffs bzw. des Arzneimittels zu untersuchen ist (D36: Abschnitt 1.3). Dabei ist die Lagerung bei $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ oder auch $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ vorgesehen (vgl. D36: 2.1.7, 2.2.7)

- 1.5.5 Ein unmittelbarer Zusammenhang der im vorliegenden Fall bei der Bestimmung der Sättigungslöslichkeit zu wählenden Messbedingungen mit den Bedingungen, die im Rahmen der Arzneimittelzulassung für die Überprüfung der Lagerstabilität gelten, besteht nach Auffassung der Kammer aus den folgenden Gründen nicht:

Da die Sättigungslöslichkeit von Fentanyl in einem bestimmten Polyacrylat bei gegebener Temperatur eine Stoffkonstante ist, muss ihr Wert (zum Zweck der Auswahl geeigneter Polyacrylate) nur einmal ermittelt, aber später nicht wiederholt bei Lagerungsversuchen überprüft werden. Fachlich ergäbe es also keinen Sinn, dass eine solche unveränderliche Größe der Gegenstand von Stabilitätstests sein sollte, wie sie in D36 behandelt werden.

Wie die vorliegende Anmeldung lehrt, können die Anwendungseigenschaften des TTS nach Auswahl des Polyacrylats durch weitere geeignete Maßnahmen eingestellt werden, insbesondere durch die Wahl der Wirkstoffkonzentration im Verhältnis zur Sättigungs-

löslichkeit und durch den Einsatz weiterer Komponenten in der Matrixschicht zur Einstellung der Löslichkeit des Wirkstoffs bzw. seiner Permeationsrate durch menschliche Haut (vgl. Seite 4, Zeile 15 bis Seite 6, Zeile 1 der Beschreibung). Da in Übereinstimmung mit dieser technischen Lehre in Anspruch 1 nicht vorgegeben ist, dass die Wirkstoffkonzentration in der Matrixschicht des beanspruchten TTS der Sättigungslöslichkeit des Fentanyls in dem entsprechenden Polyacrylat entsprechen muss, und da zudem außer Polyacrylat und Fentanyl noch weitere Komponenten in der Matrixschicht des TTS vorliegen können, besteht auch unter diesem Gesichtspunkt kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Bestimmung der Sättigungslöslichkeit des Fentanyls im Polyacrylat (die ja am Zwei-Komponenten-System bei Sättigung erfolgen müsste) und den für Stabilitätstests am fertigen TTS gegebenenfalls zu wählenden Lagerungsbedingungen.

Im übrigen beziehen sich die Passagen in D36, die die von der Beschwerdeführerin angeführten Lagerbedingungen betreffen, auf Stabilitätstests an Arzneiwirkstoffen oder aber an Arzneimitteln (D36: Unterabschnitte 2.1.7 und 2.2.7), aber nicht - wie im vorliegenden Fall - auf die Bestimmung von Stoffkonstanten zur Charakterisierung von Hilfsstoffen. Die diesbezüglichen Anforderungen gelten nicht universell (sondern nur für die EU, Japan und die USA), und außerdem werden bei Einbeziehung beschleunigter Tests verschiedene mögliche Lagertemperaturen genannt (neben $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ auch $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ oder $40\pm 2^{\circ}\text{C}$).

- 1.5.6 Aufgrund dieser Erwägungen kommt die Kammer zu dem Schluss, dass das Beweismittel D36 nicht geeignet ist, das von der Beschwerdeführerin behauptete Allgemeinwissen des Fachmanns zu belegen, wonach die Sättigungslöslichkeit des Fentanyls in einem bestimmten

Polyacrylat allein auf eine Temperatur von 25°C zu beziehen wäre. Somit können andere Temperaturen als Bezugsgröße nicht eindeutig ausgeschlossen werden, wie obenstehend in Absatz 1.5.3 bereits erläutert.

- 1.6 Infolgedessen bestehen für den fachkundigen Leser Zweifel bezüglich des Umfangs von Anspruch 1 insbesondere was solche Polyacrylate betrifft, die Sättigungslöslichkeiten nahe den Endpunkten des in Anspruch 1 definierten Bereichs aufweisen. Bei verschiedenen Temperaturen kann die Sättigungslöslichkeit in solchen Fällen für dasselbe Polyacrylat einmal innerhalb und einmal außerhalb des anspruchsgemäßen Bereichs liegen. Ohne eine Temperaturangabe lässt sich der genaue Anspruchsumfang im Hinblick auf die als Basis der Matrixschicht zu verwendenden Polyacrylate daher nicht ermitteln.
- 1.7 Hieraus ergibt sich, dass die Definition von Anspruch 1 des Hauptantrags im Hinblick auf den Parameter "Sättigungslöslichkeit des Polyacrylats für Fentanyl" nicht klar ist und somit nicht die Erfordernisse von Artikel 84 EPÜ im Hinblick auf die geforderte Deutlichkeit erfüllt.
2. Hilfsantrag (Artikel 84 EPÜ)
 - 2.1 Anspruch 1 des vorliegenden Hilfsantrags enthält ebenso wie der entsprechende Anspruch des Hauptantrags die Vorgabe, dass das als Basis für die Matrixschicht eingesetzte Polyacrylat für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen 5 und 20 Gewichtsprozent aufweist.
 - 2.2 Aufgrunddessen weist die Definition von Anspruch 1 des Hilfsantrags denselben Mangel an Klarheit auf wie die Definition von Anspruch 1 des Hauptantrags.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:



S. Fabiani

J. Riolo

Entscheidung elektronisch als authentisch bestätigt