

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 7. Februar 2007**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1034/03 - 3.3.02

Anmeldenummer: 95929002.4

Veröffentlichungsnummer: 0776202

IPC: A61K 31/335

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Liposomal verkapseltes Taxol, seine Herstellung und seine Verwendung

Patentinhaber:

MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN

Einsprechender:

BROCCHI LIMITED

Stichwort:

Liposomal verkapseltes Taxol/MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56, 83, 52(4)

Schlagwort:

"Erfinderische Tätigkeit (nein): die in den Vergleichsversuchen gezeigten Effekte können nicht auf das Unterscheidungsmerkmal zurückgeführt werden"

Zitierte Entscheidungen:

T 0020/81; T 0197/86

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 1034/03 - 3.3.02

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.02
vom 7. Februar 2007

Beschwerdeführerin:
(Einsprechende)

BROCCHI LIMITED
8-10 New Fetter Lane
London EC4A 1RS (GB)

Vertreter:

Burden, Nina Lesley
Charles Russell
Solicitors
8-10 New Fetter Lane
London EC4A 1RS (GB)

Beschwerdegegnerin:
(Patentinhaberin)

MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin (DE)

Vertreter:

Vossius & Partner
Postfach 86 07 67
D-81634 München (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung
des Europäischen Patentamts über die
Aufrechterhaltung des europäischen Patents
Nr. 0776202 in geändertem Umfang, zur Post
gegeben am 15. Juli 2003.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: J. Riolo
Mitglieder: A. Lindner
J. Seitz

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerdegegnerin ist Inhaberin des auf der Grundlage der europäischen Patentanmeldung Nr. 95 929 002.4 erteilten europäischen Patents Nr. 0 776 202. Das Patent in der erteilten Form enthielt 13 Ansprüche.

Die Ansprüche 1 und 3 lauten wie folgt:

"1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend liposomal verkapseltes Taxol, dadurch gekennzeichnet, daß ein Gemisch von membranbildenden Amphiphilen, in denen Taxol gelöst wurde, und eine wässrige Phase, ggf. nach Herstellung eines dünnen, trockenen Lipidfilms, nachfolgender Entfernung der Lösungsmittel durch Evaporation und Dispergieren in Wasser, ein- oder mehrmals, höchstens fünfzigmal, einer Hochdruckhomogenisation mit Drucken von 50 bis 1600 bar (5-160 Mpa) unterzogen wird und ggf. nachfolgend eine Gefrier/Tau-Behandlung, ggf. eine Überführung in eine freifließende Dispersion und anschließend ggf. eine Extrusion durch Filter mit einer Porenweite von 0,1 bis 1 µm erfolgt.

3. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend liposomal verkapseltes Taxol, dadurch gekennzeichnet, daß Taxol und die Verkapselungsmittel in einem druckverflüssigten Treibgas gelöst und nach Verdampfen des Treibgases durch spontane Vesikelbildung auf dem Lungenepithel in liposomal verkapseltes Taxol überführt werden."

II. Gegen die Erteilung des Patents legte die Beschwerdeführerin (Einsprechende), gestützt auf Artikel 100 (a) und (b) EPÜ Einspruch ein mit der Begründung, dass der Gegenstand des Patents nach Artikel 52 (1) EPÜ in Verbindung mit den Artikeln 54 und 56 EPÜ im gesamten Umfang wegen fehlender Neuheit und mangelnder erfinderischen Tätigkeit nicht patentfähig sei und dass das europäische Patent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbare, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Zudem war die Beschwerdeführerin der Auffassung, dass Anspruch 3 ein therapeutisches Verfahren betreffe, das gemäß Artikel 52 (4) EPÜ von der Patentierung ausgenommen sei.

III. Die nachfolgenden Druckschriften wurden *inter alia* im Laufe des Einspruchs- und Beschwerdeverfahrens zitiert:

- (1) WO 93/18751
- (2) A. Sharma und R. M. Straubinger, *Pharmaceutical Research*, vol. 11, no. 6, 889-896, 1994
- (4) EP-B1-0 190 050
- (5) M. Brandl et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(14), 2167-2191, 1990
- (6) H. Talsma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15(2), 197-207, 1989
- (7) R. M. Straubinger et al., *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, no. 15, 69-78, 1993

- (8) D. Bachmann et al., International Journal of
Pharmaceutics, vol. 91, 69-74, 1993
- (9) T. Pumann et al., Eur. J. Biopharm. vol. 39,
no. 2, 45-52, 1993
- (10) US-A-5 049 388
- (11) WO 90/07469
- (13) US-A-5 225 212

IV. In ihrer am 8. Mai 2003 verkündeten Entscheidung kam die
Einspruchsabteilung zu dem Ergebnis, dass das
Europäische Patent und die Erfindung, die es zum
Gegenstand hat, unter Berücksichtigung der von der
Patentinhaberin im Einspruchsverfahren vorgenommenen
Änderungen in der Fassung des 1. Hilfsantrags den
Erfordernissen des EPÜs genügen. In der Sache begründete
die Einspruchsabteilung ihre Entscheidung im
Wesentlichen wie folgt:

(a) Bezüglich des während der mündlichen Verhandlung vom
8. Mai 2003 eingereichten Hauptantrags befand die
Einspruchsabteilung, dass der darin beanspruchte
Gegenstand die Erfordernisse von Artikel 123 (2) und
Regel 88 EPÜ erfüllte. Zudem sei Neuheit gegeben, weil
die Dokumente (1), (2) und (7) zwar liposomales Taxol
offenbarten, jedoch die darin beschriebenen Liposomen
nicht mittels Hochdruckhomogenisation bzw.
Aerosolbildung hergestellt worden seien. Nach Auffassung
der Einspruchsabteilung führte jeder diese beiden
Verfahrensschritte zu Liposomen, die sich strukturell

von den taxolhaltigen Liposomen des Standes der Technik unterscheiden.

(b) Was die erfinderische Tätigkeit des Hauptantrags betrifft, kam die Einspruchsabteilung zu dem Ergebnis, dass ausgehend von den taxolhaltigen Liposomen gemäß (1), (2) oder (7) der Gegenstand von Anspruch 2 nicht erfinderisch sei, da kein überraschender Effekt vorläge und die Herstellung von Liposomen mittels Aerosolen aus (10) bzw. (11) hervorgehe.

(c) Bezüglich des während der mündlichen Verhandlung vom 8. Mai 2003 eingereichten Hilfsantrags 1 befand die Einspruchsabteilung, dass die Erfordernisse von Artikel 123 (2), 83, 54, 57 und 52 (4) EPÜ erfüllt seien. Zudem wurde die erfinderische Tätigkeit anerkannt, da die mit Schreiben vom 11. Februar 2002. und 8. April 2003 eingereichten Versuche überraschende Effekte in Form von hohem Taxolanteil, hoher Stabilität und verbessertem Wirkprofil belegten, die sich aus dem zur Verfügung stehendem Stand der Technik nicht in naheliegender Weise ableiten ließen.

- V. Anspruch 1 des der Entscheidung der Einspruchsabteilung zugrunde liegenden Hilfsantrags 1 ist identisch mit Anspruch 1 der erteilten Fassung. Gegenüber der erteilten Fassung wurden im Hilfsantrag 1 lediglich die Ansprüche 2, 3 und 13 gestrichen, ein offensichtlicher Fehler in der Formel von Anspruch 5 korrigiert, in Anspruch 10 das Wort "hergestellt" nach dem Ausdruck "Verwendung von liposomal verkapsletem Taxol" eingeführt sowie die Ansprüche 4-12 entsprechend umnummeriert und die betreffenden Rückbezüge geändert.

- VI. Die Beschwerdeführerin hat gegen diese Entscheidung Beschwerde eingelegt.
- VII. Eine mündliche Verhandlung fand am 7. Februar 2007 in Abwesenheit der Beschwerdeführerin statt, die im Schreiben vom 19. Dezember 2006 mitgeteilt hatte, dass sie an der mündlichen Verhandlung nicht teilnehmen werde.
- VIII. Die in der Beschwerdeschrift vom 24. November 2003 angeführten Argumente der Beschwerdeführerin können wie folgt zusammengefasst werden:

(a) Die Einwände bezüglich mangelnder Offenbarung richteten sich auf das Merkmal "ein Polymer" des vorliegenden Anspruchs 2. Da im Streitpatent mit Ausnahme von Polyethylenglycol keine weiteren Polymere beschrieben sind, könne der Fachmann weitere geeignete Polymere nur über experimentielle Versuche identifizieren.

(b) Die Einwände gemäß Artikel 52 (4) EPÜ betrafen Anspruch 3 der erteilten Fassung, die jedoch nicht Gegenstand des Beschwerdeverfahrens ist. Gegenüber dem einzig vorliegenden Anspruchssatz (Hilfsantrag 1, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung am 8. Mai 2003) wurden keine Einwände unter Artikel 52 (4) EPÜ vorgebracht.

(c) Die Beschwerdeführerin vertrat die Auffassung, dass der Gegenstand des Anspruchs 1 und der davon abhängigen Ansprüche nicht neu seien gegenüber (1), (2) und (7). Insbesondere (1) beschreibe ein Herstellungsverfahren von taxolhaltigen Liposomen mittels kräftiger

Homogenisierung (strong homogenisation), was gleichbedeutend mit einer Hochdruckhomogenisation sei.

(d) Was die erfinderische Tätigkeit betrifft, so argumentierte die Beschwerdeführerin, dass taxolhaltige Liposomen in (1), (2) und (10) beschrieben seien. Die Herstellung von Liposomen mittels Hochdruckhomogenisation sei aus den Dokumenten (4) - (6), (8) und (9) bekannt. Da die von der Beschwerdegegnerin geltend gemachten unerwarteten Effekte der nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 hergestellten Liposomen weder im Patent noch in den im Laufe des Einspruchsverfahrens nachgereichten Versuchen bewiesen wurde, sei der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche naheliegend. Was die nachgereichten Versuchsergebnisse betrifft, so seien die in den Abbildungen 1-5 dargestellten Daten nicht aussagekräftig, da kein Vergleich mit liposomal eingekapseltem Taxol vorliege. Lediglich in der Abbildung 6 sei ein Vergleich mit taxolhaltigen Liposomen gemäß Dokument (1) durchgeführt worden, jedoch lägen hier keinerlei Angaben vor, auf welche Weise die Liposomen hergestellt wurden, so dass auch besagte Abbildung 6 keinerlei Aussagekraft hätte.

IX. Die im Laufe des schriftlichen Verfahrens und in der mündlichen Verhandlung vorgebrachten Argumente der Beschwerdegegnerin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

(a) Bezüglich der Einwände gemäß Artikel 52 (4) EPÜ wurde darauf hingewiesen, dass sie für den vorliegenden Anspruchssatz keine Relevanz mehr hätten.

(b) Was den Einwand der mangelnden Offenbarung betrifft, so vertrat die Beschwerdegegnerin die Auffassung, dass

der Fachmann, ausgehend vom Beispiel des Streitpatents, durchaus in der Lage sei, weitere geeignete Polymere zu finden.

(c) Der Einwand der mangelnden Neuheit wurde mit dem Argument bestritten, dass keines der Dokumente (1), (2) und (7) die Herstellung von Liposomen unter Anwendung einer Hochdruckhomogenisation beschreibe.

(d) Hinsichtlich der erfinderischen Tätigkeit definierte die Beschwerdegegnerin die objektive Aufgabe gegenüber Dokument (1) als nächstliegenden Stand der Technik als Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von taxolhaltigen Liposomen mit verbesserten Eigenschaften. Diese verbesserten Eigenschaften in Form von erhöhter Stabilität, besseren pharmakologischen Eigenschaften sowie der Möglichkeit der oralen Applikation von Taxol seien in den im Laufe des Einspruchsverfahrens eingereichten Versuchen nachgewiesen worden. Bezüglich der mit Schreiben vom 8. April 2003 eingereichten Abbildung 6 behauptete die Beschwerdegegnerin, dass in diesem Vergleichsversuch eine Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 oder Beispiel 2 von Dokument (1) mit einer Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 des Streitpatents verglichen worden sei. Auch wenn die Vergleichsversuche nicht so gewählt worden seien, dass die unerwarteten Effekte sich zweifelsfrei auf die Unterscheidungsmerkmale gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik zurückführen ließen, so seien die behaupteten Effekte eindeutig nachgewiesen worden. Folglich hätte die Beschwerdeführerin den Nachweis für das Nichtvorhandensein der besagten Effekte erbringen müssen, was jedoch nicht geschehen sei.

- X. Die Beschwerdeführerin beantragte im schriftlichen Verfahren die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.

Die Beschwerdegegnerin beantragte, die Beschwerde zurückzuweisen.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Wie aus Absatz X des Abschnitts Sachverhalt und Anträge hervorgeht, stellen die während der am 8. Mai 2003 stattgefundenen mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung als Hilfsantrag 1 vorgelegten Ansprüche den einzig vorliegenden Anspruchssatz dar.
3. *Anspruch 1:*
 - 3.1 Was die Neuheit betrifft, so sieht die Kammer keinen Anlass, von der Argumentation der Einspruchsabteilung abzuweichen. Der Gegenstand des Anspruches 1 ist somit neu (Artikel 54 EPÜ).
 - 3.2 Erfinderische Tätigkeit:
 - 3.2.1 Das Streitpatent betrifft ein Verfahren zur Herstellung von taxolhaltigen Liposomen, die gekennzeichnet sind durch hohe Stabilität, hohe therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von Tumoren sowie die Möglichkeit, hohe Einzeldosen zu verabreichen (siehe Seite 2, Zeilen 43-54 der Patentschrift). Die Herstellung der Liposomen

erfolgt mittels Hochdruckhomogenisation mit Drucken von 5-160 MPa.

3.2.2 Im Dokument (1) sind taxolhaltige Liposomen beschrieben, die ebenfalls durch hohe therapeutische Wirksamkeit und gute Stabilität gekennzeichnet sind (Seite 4, Zeilen 12-19). Auch die Liposomen gemäß (1) werden zur Tumorbehandlung eingesetzt (Seite 3, Mitte). Im Gegensatz zu dem im vorliegenden Anspruch 1 definierten Verfahren werden die Liposomen von Dokument (1) nicht mittels Hochdruckhomogenisation, sondern durch Rühren bzw. durch Ultraschall hergestellt (Seite 6, Zeilen 2-6), wobei letztere Methode in den Beispielen von (1) angewandt wird und somit als bevorzugt anzusehen ist. Dokument (1) ist somit als nächster Stand der Technik anzusehen.

3.2.3 Bei der Definition des objektiven Problems gegenüber dem Dokument (1) ist zunächst die Frage zu klären, ob mit den unterschiedlichen Herstellungsverfahren verschiedene oder identische Liposomentypen hergestellt werden. Gemäß Beispiel 1 des Streitpatents werden mittels Hochdruckhomogenisation sog. kleine unilamellare Vesikel (SUV) hergestellt. Die Tatsache, dass der Einsatz der Hochdruckhomogenisation zur Bildung von SUV führt, geht auch aus zahlreichen der sich im Verfahren befindenden Dokumenten hervor (siehe z.B. (4), Seite 3, Zeilen 14-22) und wurde von der Beschwerdegegnerin nicht bestritten. Derselbe Liposomentyp (SUV) wird mit der im Dokument (1) bevorzugten Ultraschallbehandlung hergestellt ((1), Beispiel 1).

Des weiteren ist zu untersuchen, ob die mittels Hochdruckhomogenisation hergestellten SUVs besondere

Eigenschaften aufweisen gegenüber den SUVs von Dokument (1). Zum Nachweis solcher Eigenschaften in Form von höherer Stabilität, besserer Wirksamkeit, Möglichkeit der oralen Applikation, erhöhter Wirkstoffkonzentration am Wirkort und geringerer Toxizität, die die Möglichkeit, hohe Wirkstoffmengen in größeren zeitlichen Abständen (einmalige Gabe) zu applizieren, eröffnet, hat die Beschwerdegegnerin im Laufe des Einspruchsverfahrens mit Schreiben vom 11. Februar 2002 und 8. April 2003 Tests eingereicht, die jedoch aus folgenden Gründen nicht aussagekräftig sind:

Gemäß ständiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern muss bei Vergleichsversuchen der Vergleich mit dem nächsten Stand der Technik so angelegt sein, dass die Wirkung überzeugend auf das Unterscheidungsmerkmal zurückgeführt werden kann. Hierfür kann es erforderlich sein, die Vergleichselemente so abzuwandeln, dass sie nur noch in diesem Unterscheidungsmerkmal von der Erfindung abweichen. (T 0197/86, ABl. 1989, 371, siehe Leitsatz). Wendet man dieses Prinzip auf den vorliegenden Fall an, so hätten erfindungsgemäße, durch Hochdruckhomogenisation hergestellte SUVs mit durch Ultraschall hergestellten SUVs identischer Zusammensetzung verglichen werden müssen. Ein derartiger Vergleich ist jedoch in keinem der vorliegenden Tests erfolgt: zu den in den mit Schreiben vom 11. Februar 2002 eingereichten Abbildungen 1-4 und mit Schreiben vom 8. April 2003 eingereichten Abbildungen 4-5 resümierten Tests ist anzumerken, dass kein Vergleich zwischen erfindungsgemäß hergestellten Liposomen und taxolhaltigen Liposomen des Standes der Technik angestellt wurde. Das Gleiche trifft für den in Abbildung 1 des Streitpatents durchgeführten

Vergleichsversuch zu. Diese Versuche sind folglich nicht geeignet, um einen unerwarteten Effekt gegenüber den SUVs von (1) zu belegen. Lediglich in dem in der Abbildung 6, eingereicht mit Schreiben vom 8. April 2003, dargestellten Test ist ein Vergleich zwischen erfindungsgemäß hergestellten Liposomen und Liposomen gemäß Dokument (1) durchgeführt worden, doch finden sich hier, wie von der Beschwerdeführerin zurecht kritisiert wurde, keinerlei Angaben bezüglich der Herstellung oder der Zusammensetzung des Vergleichsprodukts. In der mündlichen Verhandlung vom 7. Februar 2007 hat die Beschwerdegegnerin mitgeteilt, dass entweder Beispiel 1 oder Beispiel 2 von Dokument (1) mit Beispiel 1 des Streitpatents verglichen wurde, was den Schluss nahelegt, dass sich die Liposomen nicht nur durch das Herstellungsverfahren, sondern insbesondere auch durch die Lipidzusammensetzung voneinander unterscheiden, so dass sich die darin dargestellten Effekte nicht auf das einzige Unterscheidungsmerkmal der Hochdruckhomogenisation zurückführen lassen.

- 3.2.4 Als Folge des Fehlens des Nachweises von besonderen Eigenschaften der gemäß vorliegendem Anspruch 1 hergestellten Liposomen ist das objektive Problem wie folgt zu definieren: Bereitstellung eines alternativen Verfahrens zur Herstellung von taxolhaltigen Liposomen des Typs SUV.

Aufgrund der sich im Streitpatent befindenden Beispiele ist die Kammer zu der Auffassung gelangt, dass besagtes Problem gelöst wurde.

- 3.2.5 Die Lösung des Problems durch Ersatz der Ultraschallbehandlung gemäß (1) durch

Hochdruckhomogenisation ist jedoch als naheliegend zu betrachten, da, wie im Abschnitt 3.2.3 bereits erläutert wurde, der Einsatz der Hochdruckhomogenisation zur Herstellung von Liposomen des Typs SUV zum Prioritätsdatum des Streitpatents u.a. aus den Dokumenten (4), (5), (6) und (8) bekannt war. Die auf diese Weise hergestellten SUVs wurden sogar bereits zur Tumorbehandlung eingesetzt (siehe Dokument (4), Seite 3, Zeilen 56-57), so dass der Fachmann sehr konkrete Hinweise hatte, beim Auffinden von Alternativen zur Ultraschallbehandlung bei der Herstellung von taxolhaltigen SUVs zur Tumorbehandlung auf die Hochdruckhomogenisation zurückzugreifen. Somit erfüllt der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 1 nicht die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ.

3.2.6 Argumente der Beschwerdegegnerin:

Auch wenn sich bei den von der Beschwerdegegnerin vorgelegten Vergleichsversuchen die Effekte nicht hundertprozentig auf das Unterscheidungsmerkmal zurückführen ließen, so seien immerhin unerwartete Effekte nachgewiesen worden und es wäre somit Aufgabe der Beschwerdeführerin gewesen, nachzuweisen, dass keine erfinderische Tätigkeit vorläge.

Diesem Argument kann die Kammer nicht folgen, da Vorteile, auf die sich eine Anmelderin oder Patentinhaberin gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik beruft, für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit nicht in Betracht gezogen werden können, wenn sie nicht hinreichend belegt sind (siehe T 0020/81, ABl. 1982, 217, siehe Leitsatz).

4. Aufgrund der Tatsache, dass der Gegenstand von Anspruch 1 nicht die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ erfüllt, ist eine Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit des unabhängigen Anspruchs 8 nicht notwendig.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird widerrufen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Townend

J. Riolo