

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 19. Februar 2013**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0030/10 - 3.3.01
Anmeldenummer: 04710847.7
Veröffentlichungsnummer: 1592694
IPC: C07D 495/04, A61K 31/435
Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Wirkstoffpartikel mit Clopidogrel oder einem pharmazeutisch
verträglichen Salz davon

Patentinhaber:

Helm AG

Einsprechende:

Laboratorios CINFA, S.A. et al.
LUDWIG, Gabriele
STRAWMAN LIMITED

Stichwort:

Clopidogrel-Adsorbat/HELM

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 100(a), 123(2)

Schlagwort:

"Hauptantrag - Neuheit (nein)"
"Hilfsantrag I - erfinderische Tätigkeit (nein) - eine
Ausführungsform naheliegend"
"Hilfsantrag II - Verstoß gegen Artikel 123(2) EPÜ"

Zitierte Entscheidungen:

T 0069/83

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0030/10 - 3.3.01

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.01
vom 19. Februar 2013

Beschwerdeführerin:
(Einsprechende 2)

LUDWIG, Gabriele
Nadistraße 10
D-80809 München (DE)

Vertreter:

Sandmann, Wolfgang
Isarpatent
Patent- und Rechtsanwälte
Friedrichstraße 31
D-80801 München (DE)

Beschwerdeführerin:
(Einsprechende 3)

STRAWMAN LIMITED
34 Lovedon Lane
Winchester
Hampshire SO23 7NU (GB)

Vertreter:

Bates, Philip Ian
Reddie & Grose LLP
16 Theobalds Road
London WC1X 8PL (GB)

Beschwerdegegner:
(Patentinhaber)

Helm AG
Nordkanalstraße 28
D-20097 Hamburg (DE)

Vertreter:

Muth, Heinz-Peter
UEXKÜLL & STOLBERG
Patentanwälte
Beselerstraße 4
D-22607 Hamburg (DE)

**Weiterer
Verfahrensbeteiligter:**
(Einsprechender 1)

Laboratorios CINFA, S.A. et al.
Poligono Areta, Olaz Chipi 10
E-31620 Huarte - Pamplona (ES)

Vertreter:

Pi, Rafael
Huarte & Pi
C/Venezuela, 67
(La Torreta)
E-08430 La Roca des Valles (Barcelona) (ES)

Angefochtene Entscheidung: Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts über die Aufrechterhaltung des europäischen Patents Nr. 1592694 in geändertem Umfang, zur Post gegeben am 11. Dezember 2009.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: G. Seufert
Mitglieder: C. M. Radke
L. Bühler

Sachverhalt und Anträge

- I. Das Europäische Patent Nr. 1 592 694 betrifft Wirkstoffpartikel enthaltend ein festes Adsorptionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon.
- II. Gegen die Erteilung dieses Patenten wurden drei Einsprüche eingelegt.

Die Einsprüche richteten sich gegen das Patent im vollen Umfang und beruhten auf Gründen gemäß Artikel 100(a) (aufgrund angeblich mangelnder Neuheit und erfinderischer Tätigkeit) und Artikel 100(b) EPÜ. Ferner wurden gegen im Einspruchsverfahren geänderte Ansprüche Einwände gemäß Artikel 123(2) EPÜ erhoben.

- III. Im Einspruchsverfahren wurden u.a. die folgenden Entgegenhaltungen zitiert:

- (D1) EP-A-0 681 833
- (D2) I. Kolbe et al., Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, Band 44 (2002), 183-184
- (D3) EP-A-1 310 245
- (D7) AU-B-663 000
- (D8) WO-A-03/000 238
- (D9) A. Trautwein et al., Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten, 5. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin/DE 2000, 53
- (D10) P. W. Atkins, Physikalische Chemie, 3. Auflage, Wiley-VCH Weinheim/DE 2002, 922
- (D14) US-A-5 576 328
- (D29) US-A-4 847 265

- (D33) WO-A-2004/013 147
- (D36) US-A-4 675 182
- (D41) Hawley's Condensed Chemical Dictionary,
14. Auflage, 2001, John Wiley & Sons, Inc., 24
- (D42) Römpp Chemie Lexikon, 9. Auflage, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart/DE, nicht datiert, 60, 61, 15
- (D45a) JP-A-2001-316 248
- (D45b) Englische Übersetzung von JP-A-2001-316 248.

IV. In ihrer Zwischenentscheidung kam die
Einspruchsabteilung zu dem Schluss, dass das gemäß
Hauptantrag vom 18. November 2009 geänderte Patent dem
Übereinkommen genüge.

Die Einspruchsabteilung entschied, der Gegenstand der
Ansprüche sei neu, da er sich aus Dokument (D1) nur
durch die Auswahl aus zwei verschiedenen Listen ergebe.

Die Dokumente (D2), (D14) und (D29) könnten
gleichermaßen als nächstliegender Stand der Technik
angesehen werden. Die Aufgabe der Erfindung hätte darin
bestanden, eine Form von Clopidogrel in einer einfach
weiterverarbeitbaren Form mit guter Stabilität zur
Verfügung zu stellen. Es sei aufgrund der Beschreibung
glaubhaft, dass diese Aufgabe gelöst wurde. Aus den
Dokumenten (D2), (D14) und (D29) allein waren weder die
gute Handhabbarkeit noch die Stabilität zu entnehmen.
Gemäß (D8) sollte das Adsorbat die Löslichkeit von wenig
löslichen amorphen Wirkstoffen steigern. Die Dokumente
(D7), (D36) und (D45b) bezögen sich auf spezifische, von
Clopidogrel strukturell entfernte Verbindungen.

V. Gegen diese Zwischenentscheidung richteten sich die
Beschwerden der drei Einsprechenden

Laboratorios CINFA, S.A. et al.

(Beschwerdeführerinnen 1),

Gabriele Ludwig (Beschwerdeführerin 2) und

Strawman Limited (Beschwerdeführerin 3).

Die Beschwerdeführerinnen 1 haben mit dem Schreiben vom 25. Juli 2012 ihre Beschwerde zurückgenommen. Sie sind jedoch weiterhin gemäß Artikel 107 EPÜ am Beschwerdeverfahren beteiligt.

VI. Im Beschwerdeverfahren wurden u.a. die folgenden Dokumente zusätzlich zitiert:

- (D46) Rudolf Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 6. Aufl., VCH, Weinheim/DE 1987, 149, 150, 156-169
- (D47) Bericht von Klaus Glänzer "Fließverhalten von Clopidogrel-Adsorbaten", eingereicht von der Beschwerdegegnerin mit dem Schreiben vom 17. August 2010, sieben Seiten inklusive Anlagen
- (D52) "Versuchsbeschreibung: Adsorbatherstellung aus Clopidogrelbase mit Maisstärke" vom 5. August 2010, eingereicht von der Beschwerdegegnerin mit dem Schreiben vom 17. August 2010, zwei Seiten
- (D56) R. W. Mendes und S. B. Roy, "Tableting excipients", Pharmaceutical Technology, März 1979, 69-76
- (D61) M. E. Aulton (Hg.), Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, Edinburgh/GB, 1988, 310, 616-628
- (D68) Römpp Chemie Lexikon, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/DE, nicht datiert, 59.

VII. Im folgenden Text wird die Schreibweise "Adsorbtiionsmittel" nur verwendet in wörtlichen Zitaten aus Texten, in denen diese Schreibweise verwendet wird. Ansonsten wird die Schreibweise "Adsorptionsmittel" gebraucht.

VIII. Die vorliegende Entscheidung beruht auf den folgenden Sätzen von Patentansprüchen:

- Ansprüche 1 bis 10 des Hauptantrags, vorgelegt in der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung am 18. November 2009,
- Ansprüche 1 bis 8 des Hilfsantrags I, eingereicht als Hilfsantrag III mit dem Schreiben vom 17. August 2010;
- Ansprüche 1 bis 8 des Hilfsantrags II, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vor der Kammer am 19. Februar 2013.

Alle anderen im Beschwerdeverfahren eingereichten Sätze von Patentansprüchen zog die Beschwerdegegnerin während der mündlichen Verhandlung vor der Kammer zurück.

a) Anspruch 1 des Hauptantrags lautet wie folgt:

"1. Wirkstoffpartikel, umfassend ein-festes-Adsorptionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei das Adsorptionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

- fein- und mikrokristallinen Cellulosen, Zuckern, und Zuckerderivaten (Mono- und Polysacchariden), Lactosen, Dextranen, Dextrose,
- Nativen Mais-, Reis-, Tapioka-, Weizen-,

Kartoffelstärken und deren Derivaten,
prägelatinisierten, ganz oder teilweise
hydrolysierten Stärken,

- Festen Polyolen, insbesondere Mannit oder Sorbit,
wobei die Adsorptionsmittel einzeln oder in
Mischung aus zwei oder mehr Adsorptionsmitteln
eingesetzt werden."

b) Anspruch 1 des Hilfsantrags I lautet wie folgt (wobei
Änderungen gegenüber dem Anspruch 1 des Hauptantrags
von der Kammer hervorgehoben wurden):

"1. Wirkstoffpartikel, umfassend ein-festes-
Adsorptionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,
wobei das Adsorptionsmittel ausgewählt ist aus der
Gruppe, bestehend aus

- fein- und mikrokristallinen Cellulosen, Zuckern,
Lactosen, Dextranen, Dextrose,
- Nativen Mais-, Reis-, Tapioka-, Weizen-,
Kartoffelstärken und deren Derivaten,
prägelatinisierten, ganz oder teilweise
hydrolysierten Stärken,
- **Mannit oder Sorbit,**

wobei die Adsorptionsmittel einzeln oder in Mischung
aus zwei oder mehr Adsorptionsmitteln eingesetzt
werden,

hergestellt durch folgende Schritte:

- **Suspendieren des Adsorptionsmittels in einem
Lösungsmittel, in dem das Adsorptionsmittel
unlöslich oder schwer löslich und das Clopidogrel
oder das Salz davon löslich ist,**
- **Lösen des Clopidogrels oder des Salzes davon in**

**dem Lösungsmittel vor oder nach dem
Suspendierungsschritt, und
- Gewinnen der Wirkstoffpartikel."**

c) Anspruch 1 des Hilfsantrags II lautet wie folgt
(wobei Änderungen gegenüber dem Anspruch 1 des
Hauptantrags von der Kammer hervorgehoben wurden):

"1. Wirkstoffpartikel, umfassend ein-festes-
Adsorptionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon,
wobei das Adsorptionsmittel ausgewählt ist aus der
Gruppe, bestehend aus

Lactosen,

wobei die Adsorptionsmittel einzeln oder in Mischung
aus zwei oder mehr Adsorptionsmitteln eingesetzt
werden,

hergestellt durch folgende Schritte:

- **Suspendieren des Adsorptionsmittels in einem
Lösungsmittel, in dem das Adsorptionsmittel
unlöslich oder schwer löslich und das Clopidogrel
oder das Salz davon löslich ist,**
 - **Lösen des Clopidogrels oder des Salzes davon in
dem Lösungsmittel vor oder nach dem
Suspendierungsschritt, und**
 - **Gewinnen der Wirkstoffpartikel,**
- und wobei das Gewichtsverhältnis von Clopidogrel oder
dem Salz des Clopidogrels, bezogen auf die freie
Clopidogrel-Base, zu Adsorptionsmittel im Bereich von
1:1 bis 1:6 liegt".**

IX. Die für diese Entscheidung relevanten Argumente der Beschwerdeführerinnen können wie folgt zusammengefasst werden:

Die Beschwerdeführerin 3 hielt ihren im schriftlichen Verfahren erhobenen Einwand nach Artikel 100(b) EPÜ während der mündlichen Verhandlung vor der Kammer nicht aufrecht. Weder die Beschwerdeführerin 2 noch die ehemalige Beschwerdeführerin 1 erhoben Einwände gemäß Artikel 100(b) EPÜ oder äußerten sich hierzu im Beschwerdeverfahren.

Die Beschwerdeführerinnen waren der Ansicht, dass die Auswahl der im erteilten Anspruch 1 genannten Adsorbentien nicht ursprünglich offenbart war.

Sie erachteten den Gegenstand der Ansprüche nicht für neu im Hinblick auf jedes der Dokumente (D1), (D2), (D3) und (D33).

Sie gingen von Dokument (D29) als nächstliegendem Stand der Technik aus. Dieses Dokument offenbare, dass die Clopidogrel-Base und ihre amorphen und/oder hygroskopischen Salze schwierig zu handhaben seien. Die Adsorption von Clopidogrel-Base, einem Öl, insbesondere an Stärke, sei naheliegend im Hinblick auf (D56).

X. Die für diese Entscheidung relevanten Argumente der Beschwerdegegnerin können wie folgt zusammengefasst werden:

Anspruch 9 sei nacharbeitbar; er beziehe sich nämlich tatsächlich auf ein Verfahren zur Adsorption des Salzes.

Das Verfahren gemäß Anspruch 10 werde im Abschnitt [0013] des Patents erläutert.

Die Liste der Adsorptionsmittel wurde durch Streichen einzelner Adsorbentien gekürzt und bilde eine zwar reduzierte, aber immer noch generische Gruppe.

Die Spezies, die jetzt im Plural im Anspruch erscheinen ("Zuckern") seien bereits im Plural ursprünglich offenbart ("die Zucker").

Der Gegenstand der Ansprüche sei neu gegenüber dem Dokument **(D1)**, da sie die Auswahl aus zwei Listen erfordere, um zum beanspruchten Gegenstand zu kommen.

Der im Dokument **(D2)** offenbarte Komplex mit einem Cyclodextrinderivat stelle gemäß Dokument (D68) kein Adsorbat dar.

Bei der im Dokument **(D3)** beschriebenen Feuchtgranulation von Clopidogrel-Bisulfat und Lactose werde, wie Dokument (D46) zeige, das Gemisch nur oberflächlich befeuchtet. Dies reiche nicht aus, um eine messbare Adsorption von Clopidogrel-Bisulfat an Lactose zu bewirken. Außerdem biete (D3) als Alternative auch die Trockengranulation an.

Um vom Dokument (D3) zur Erfindung zu gelangen, müsste die Feuchtgranulierung, Wasser als Lösungsmittel und ein pH ausgewählt werden, bei dem Clopidogrel in Wasser löslich sei. Das Lösen des Wirkstoffs in der Granulierflüssigkeit sei jedoch laut Dokument (D61) unerwünscht.

Dokument **(D33)** offenbare ähnlich wie (D3) die Feuchtgranulation von Clopidogrel-Salz enthaltenden Mischungen, und somit keine Adsorption.

Daher sei der Gegenstand der Ansprüche neu.

Das Dokument **(D29)** stelle den nächstliegenden Stand der Technik dar. Es offenbare, dass die freie Base des Clopidogrels ein Öl sei und seine Salze amorph und/oder hygroskopisch sein können.

Die objektive Aufgabe sei es gewesen, Wirkstoffpartikel des Clopidogrels in einer stabilen, leicht zu reinigenden und einfach weiterzuverarbeitenden Form bereitzustellen. Dokument (D29) als solches lege die erfindungsgemäße Lösung nicht nahe und ziele eher auf die Verwendung der Salze des Clopidogrels. Das Dokument (D56) lehre, flüssige Wirkstoffe zu verkapseln oder an einem festen Träger zu adsorbieren. Aufgrund des Aufwandes hätte der Fachmann die ölige Clopidogrel-Base nicht an einen Träger adsorbiert, da ihm in Form der Salze feste Wirkstoffe zur Verfügung gestanden hätten. Der Fachmann hätte diese Lehre auch nicht mit der des Dokuments (D56) kombiniert, da dieses Dokument die bessere Stabilität des Wirkstoffes nicht nahelege und da zudem aufgrund der feinen Verteilung auf dem Adsorptionsmittel eine höhere Reaktivität und somit eine verminderte Stabilität zu erwarten war.

XI. In ihrem Bescheid begründete die Kammer ihre vorläufige Meinung

- dass keine Einspruchsgründe gemäß Artikel 100(b) EPÜ der Aufrechterhaltung des Patents entgegenstünden,

- dass das Dokument (D2) für die Beurteilung der Neuheit relevant sein könne, und
- dass das Dokument (D29) für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit als nächstliegender Stand der Technik anzusehen sei.

XII. Die Beschwerdeführerinnen 2 und 3 und die ehemaligen Beschwerdeführerinnen 1 beantragten, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent zu widerrufen.

Die Beschwerdegegnerin beantragte, die Beschwerden zurückzuweisen, hilfsweise das Patent aufrechtzuerhalten auf der Grundlage des

- Hilfsantrags I, eingereicht als Hilfsantrag III mit dem Schreiben vom 17. August 2010, oder des
- Hilfsantrags II, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vom 19. Februar 2013.

XIII. Zu der mündlichen Verhandlung vor der Kammer erschienen die ehemaligen Beschwerdeführerinnen 1 nicht, obwohl sie ordnungsgemäß geladen waren. Die mündliche Verhandlung wurde gemäß Regel 115(2) EPÜ ohne diese Verfahrensbeteiligten fortgesetzt. Am Ende dieser Verhandlung verkündete die Vorsitzende die Entscheidung der Kammer.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerden der Beschwerdeführerinnen 2 und 3 sind zulässig.

2. Artikel 100(b) EPÜ

Die Kammer hat in ihrem Bescheid vom 31. Oktober 2012 unter Punkt 3 ihre vorläufige Meinung begründet, dass keine Einspruchsgründe gemäß Artikel 100(b) EPÜ der Aufrechterhaltung des Patents entgegenstünden.

Die Parteien haben nach Erlass dieses Bescheids keine weiteren Argumente oder Beweismittel zu diesem Einspruchsgrund vorgebracht und diesen Einwand in der mündlichen Verhandlung nicht aufrechterhalten. Die Kammer hält an ihrer vorläufigen Meinung zu diesem Einwand fest. In Anbetracht dieses Umstands und der unten unter den Punkten 3.2.3, 4.3.3 und 5.4 gezogenen Schlussfolgerungen erübrigt sich eine eingehende Begründung.

3. Hauptantrag

3.1 Artikel 123(2) EPÜ

3.1.1 Anspruch 1 des Hauptantrags basiert auf dem ursprünglichen Anspruch 19, wobei die Adsorptionsmittel aus den auf Seiten 6 und 7 unter den Punkten 4. bis 7. genannten ausgewählt wurden, und Mischungen dieser Adsorptionsmittel auf Seite 7 im ersten Satz des letzten Absatzes erwähnt sind.

Die Ansprüche 2 bis 10 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 20 bis 28.

3.1.2 Strittig war, ob die im Anspruch 1 definierte Beschränkung auf eine Auswahl aus den in der ursprünglichen Beschreibung beispielhaft genannten Adsorptionsmitteln dort direkt und unmittelbar offenbart war.

3.1.3 Der ursprünglich eingereichte Anspruch 19 betrifft "Wirkstoffpartikel, umfassend ein festes Adsorbtionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon."

Er war daher nicht auf bestimmte Adsorptionsmittel beschränkt. In der ursprünglichen Fassung der Anmeldung sind auf den Seiten 6 und 7 beispielhaft Adsorptionsmittel in einer Liste aufgeführt, welche in 16 Unterpunkte gegliedert ist. Die bevorzugten Adsorptionsmittel sind im ersten Absatz der Seite 8 genannt. Die im Anspruch 1 des vorliegenden Hauptantrags aufgeführten Adsorptionsmittel sind

- fein- und mikrokristalline Cellulosen
(aus Punkt 4 der Liste auf den Seiten 6 und 7),
- Zucker und Zuckerderivate (Mono- und Polysaccharide),
Lactosen, Dextrane, Dextrose
(aus Punkt 5 der Liste auf den Seiten 6 und 7),
- native Mais-, Reis-, Tapioka-, Weizen-,
Kartoffelstärken und deren Derivate,
prägelatinisierte, ganz oder teilweise hydrolysierte
Stärken
(aus Punkt 6 der Liste auf den Seiten 6 und 7),
- festen Polyole, insbesondere Mannit oder Sorbit
(aus Punkt 7 der Liste auf den Seiten 6 und 7).

3.1.4 Erstens haben die Beschwerdeführerinnen moniert, dass die Adsorptionsmittel nun ausschließlich auf in der ursprünglichen Anmeldung beispielhaft genannte beschränkt wurden, wobei diese Adsorptionsmittel ursprünglich nicht durch das Wort "oder" als Alternativen gekennzeichnet waren. Die Beschwerdegegnerin vertrat die Auffassung, dass die lange Liste der Beispiele nur soweit verkürzt worden sei, dass immer noch eine generische Liste vorliege. Dass die Mitglieder dieser Liste Alternativen darstellten, sei dem letzten Absatz auf Seite 7 der ursprünglichen Fassung der Anmeldung zu entnehmen.

Die auf den Seiten 6 und 7 der ursprünglichen Anmeldung aufgeführte Liste wird mit folgenden Worten eingeleitet: "Physiologisch und pharmazeutisch akzeptable Adsorbtionsmittel sind beispielsweise:". Auch wenn also die Liste nur Beispiele von Adsorptionsmitteln wiedergibt, so stellt doch die Liste als Ganzes für den Fachmann einen Hinweis darauf dar, welche Adsorptionsmittel geeignet sein könnten. Ihre Aufnahme in einen Patentanspruch ist daher gemäß Artikel 123(2) EPÜ nicht zu beanstanden. Auch ist nicht zu erkennen, dass die durch Streichung einzelner Mitglieder verkürzte Liste dem Fachmann zusätzliche technische Informationen vermittelt. Dass die in dieser Liste genannten Adsorptionsmittel Alternativen darstellen, geht aus folgendem Satz der ursprünglichen Anmeldung hervor:

"Die Adsorbtionsmittel können einzeln oder in Mischung aus zwei oder mehr Adsorbtionsmitteln eingesetzt werden" (siehe Seite 7, erster Satz des letzten Absatzes).

3.1.5 Zweitens waren die Beschwerdeführerinnen der Ansicht, der Fachmann hätte die Adsorptionsmittel aus mehreren generischen Gruppen auswählen müssen (nämlich aus den unter den Punkten 4, 5, 6 und 7 definierten Gruppen von Adsorptionsmitteln). Die Beschwerdegegnerin war hingegen der Ansicht, die verschiedenen Punkte nur zur besseren Lesbarkeit der langen Liste eingefügt zu haben; die Auswahl der Adsorptionsmittel sei deshalb nur aus einer langen Liste erfolgt.

Der oben am Ende unter Punkt 3.1.4 zitierte Satz steht unmittelbar im Anschluss an die genannte Liste. Er gibt den Hinweis, dass ein, zwei oder mehrere Adsorptionsmittel ausgewählt werden können. Dieser Satz legt jedoch nicht nahe, aus welcher der 16 Gruppen das Adsorptionsmittel (oder, im Falle von zwei oder mehreren Adsorptionsmitteln, die Adsorptionsmittel) zu wählen ist (bzw. sind). Folglich ist jedes Adsorptionsmittel der 16 Gruppen gleichrangig. Daher ist eine Auswahl aus der Gesamtheit dieser 16 Gruppen als eine Auswahl aus einer einheitlichen Liste zu betrachten.

3.1.6 Schließlich monierten die Beschwerdeführerinnen, dass das in der ursprünglichen Liste unter Punkt 5 genannte Adsorptionsmittel "Zucker" im Anspruch 1 in "Zuckern" geändert wurde. Sie waren der Ansicht, dass "ausgewählt aus ... Zuckern" klar die Pluralform von "Zucker" darstelle, was aus der ursprünglichen Liste "sind beispielsweise ... Zucker" nicht zu entnehmen sei.

Das Wort "Zucker" kann sowohl für den Singular (der Zucker) als auch für den Plural stehen (die Zucker). Ob der Singular oder der Plural gemeint ist, kann daher nur aus dem Zusammenhang ermittelt werden. Das Wort "Zucker"

ist in der ursprünglichen Liste als Teil des Begriffs "Zucker und Zuckerderivate (Mono- und Polysaccharide)," aufgeführt. Die Wörter "Mono- und Polysaccharide" geben klar zu erkennen, dass nicht nur das gemeinhin als Zucker bezeichnete Disaccharid gemeint war, sondern die chemische Gruppe der Zucker, also Zucker im Plural.

3.1.7 Aus diesen Gründen kommt die Kammer zu dem Schluss, dass Artikel 123(2) EPÜ der Aufrechterhaltung des Patents nicht entgegensteht.

3.2 Neuheit

3.2.1 Die Kammer hat in ihrem Bescheid das Dokument (D2) für relevant für die Neuheitsprüfung erachtet.

Dieses Dokument beschreibt die Herstellung eines 1:1 Komplexes von Clopidogrel-Base in DIMEB (DIMEB = Heptakis-2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin) durch Hinzutropfen

- einer wässrigen, auf einen pH-Bereich von 8,6 bis 8,8 gepufferten Lösung von 4,2 mmol DIMEB zu
- einer wässrigen Lösung von 2 mmol Clopidogrel-Bisulfat und

Abtrennung des gebildeten Niederschlags (siehe Seite 183, die Zusammenfassung und die Kapitel "*Materials*" und "*Preparation of solid complexes*").

3.2.2 Die Beschwerdegegnerin vertrat die Auffassung, der im Dokument (D2) beschriebene Komplex könne nicht als Adsorbat an DIMEB angesehen, da dort das Clopidogrel nicht an dessen Oberfläche angelagert sondern in das Kristallgitter eingebaut werde. Entsprechend finde das Verfahren gemäß Dokument (D2) in Lösung statt, während

das Streitpatent die Herstellung in einer Suspension des Adsorptionsmittels vorsehe. Die Beschwerdeführerinnen entgegneten, der Begriff "Adsorption" müsse im Hinblick auf die Dokumente (D9), (D10), (D41) und (D42) weit ausgelegt werden.

3.2.3 Das Streitpatent erörtert oder definiert den Begriff "Adsorption" nicht. Um den vollen Umfang des vorliegenden Anspruchs 1 zu ermitteln, ist daher festzustellen, was der Fachmann unter "Adsorption" versteht. Unter den in den Dokumenten (D9), (D10), (D41) und (D42) angegebenen Definitionen dieses Begriffs enthält das Dokument (D10) die folgende Definition:

"Das Haften von Teilchen an einer Oberfläche wird als Adsorption bezeichnet" (siehe den zweiten Satz des Kapitels 28.4).

Es wurde nicht bezweifelt, dass im gemäß dem Dokument (D2) hergestellten Komplex Teilchen, nämlich Clopidogrel-Moleküle, an der inneren Oberfläche des durch die sieben Dextrose-Einheiten gebildeten Cyclodextrin-Ringes haften. Folglich ist auch hier das Clopidogrel an DIMEB adsorbiert. Ferner wurde nicht bestritten, dass DIMEB unter die Definition "Zucker und Zuckerderivate (Mono- und Polysaccharide)" des vorliegenden Anspruchs 1 fällt.

Somit erfüllt der Clopidogrel-DIMEB-Komplex gemäß Dokument (D2) alle Erfordernisse des vorliegenden Anspruchs 1. Der Gegenstand dieses Anspruchs ist daher nicht neu.

Da die Kammer nur über einen Antrag als Ganzes entscheiden kann, wird der Hauptantrag zurückgewiesen.

4. Hilfsantrag I

4.1 Artikel 123(2) EPÜ

Anspruch 1 des Hilfsantrags I basiert auf dem ursprünglichen Anspruch 19, wobei die Adsorptionsmittel aus den auf Seiten 6 und 7 unter den Punkten 4. bis 7. genannten ausgewählt wurden, und Mischungen dieser Adsorptionsmittel auf Seite 7 im ersten Satz des letzten Absatzes erwähnt sind und die Verfahrensschritte in den ursprünglichen Ansprüchen 24 und 25 offenbart sind.

Die Ansprüche 2 bis 5, 7 und 8 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 20 bis 23, 26 und 27.

Anspruch 6 basiert auf Seite 8, dritter Absatz, der ursprünglichen Beschreibung.

4.1.1 Strittig war, ob die im Anspruch 1 definierte Auswahl aus den in der ursprünglichen Beschreibung genannten Adsorptionsmitteln dort direkt und unmittelbar offenbart war.

Die im Anspruch 1 des Hilfsantrags I genannten Adsorptionsmittel unterscheiden sich von denen des Anspruchs 1 des Hauptantrags dadurch, dass "und Zuckerderivaten (Mono- und Polysacchariden)," gestrichen wurde und "Festen Polyolen, insbesondere Mannit oder Sorbit" ersetzt wurde durch "Mannit oder Sorbit".

4.1.2 Analog zu den oben unter den Punkten 3.1.2 bis 3.1.7 angegebenen Gründen kommt die Kammer zu dem Schluss, dass Artikel 123(2) EPÜ der Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des Hilfsantrags I nicht entgegensteht. In Anbetracht der Entscheidung betreffend die erfinderische Tätigkeit zum vorliegenden Hilfsantrag erübrigt sich die Angabe von detaillierten Gründen.

4.2 Neuheit

4.2.1 Der Anspruch 1 dieses Antrags ist auf Wirkstoffpartikel gerichtet, welche durch das Verfahren zu ihrer Herstellung gekennzeichnet sind. Dieses Verfahren sieht u.a. die folgenden Schritte vor (siehe oben unter Punkt VIII.b)):

- Suspendieren des Adsorptionsmittels in einem Lösungsmittel, in dem das Adsorptionsmittel unlöslich oder schwer löslich und das Clopidogrel oder das Salz davon löslich ist, und
- Lösen des Clopidogrels oder des Salzes davon in dem Lösungsmittel vor oder nach dem Suspendierungsschritt.

Es war u.a. strittig, ob diese Verfahrensschritte dem Produkts Neuheit verleihen können.

4.2.2 Dokument (D2)

Das Suspendieren des Adsorptionsmittels in einem Lösungsmittel, in dem es nicht oder schwer löslich ist, bewirkt, dass sich das Clopidogrel bzw. dessen Salz zuerst auf der äußeren Oberfläche des Adsorptionsmittels anlagert. Auch wenn sich mit der Zeit ein Einschlusskomplex bilden sollte, so ist jedoch davon

auszugehen, dass ein merklicher Anteil des Clopidogrel an der äußeren Oberfläche verbleibt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sich auf diesem Wege ein reiner 1:1 Einschlusskomplex bildet, wie er im Dokument (D2) beschrieben ist, geschweige denn, dass er, wie durch Röntgenbeugung im Dokument (D2) gezeigt, kristallin ist.

Daher unterscheidet sich der Gegenstand der Ansprüche des Hilfsantrags I von der Offenbarung des Dokuments (D2).

4.2.3 Dokumente (D1), (D3) und (D33)

Dokument (D1) betrifft eine Zusammensetzung enthaltend einen physiologisch akzeptablen Träger enthaltend polyvalentes Metall, auf dem ein physiologischer Wirkstoff adsorbiert ist (siehe Anspruch 1). Clopidogrel ist als Wirkstoff genannt (siehe Seite 5, Zeile 16). Das Dokument offenbart jedoch nicht Clopidogrel in Kombination mit einem der im vorliegenden Anspruch 1 genannten Adsorbentien.

Der Neuheitseinwand aufgrund der Dokumente (D3) und (D33) stützte sich darauf, dass diese Dokumente die Feuchtgranulation von Clopidogrel mit Zuckern vorschlagen. Da jedoch keine konkreten Granulierungsbedingungen angegeben sind, ist nicht offenbart, dass das Clopidogrel gelöst wird und somit am Zucker adsorbiert werden kann.

4.2.4 Die Kammer hat sich vergewissert, dass auch kein anderes zitiertes Dokument den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche offenbart. Daher ist der Gegenstand der Stoffansprüche 1-3 und 5, der Ansprüche 6-8, die auf ein

Verfahren zur Herstellung der Stoffe gerichtet sind, und des Verwendungsanspruchs 4 des Hilfsantrags I neu.

4.3 Erfinderische Tätigkeit

4.3.1 Nächstliegender Stand der Technik

Die Kammer hält übereinstimmend mit den Parteien das Dokument (D29) für den nächstliegenden Stand der Technik.

Dieses Dokument offenbart das rechtsdrehende Enantiomer des Clopidogrels, dessen pharmazeutisch verträgliche Salze und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen (siehe die Ansprüche 1 bis 6 und Formel (I) in Spalte 1).

Als Trägersubstanzen für Tabletten werden Lactose, Puderzucker, Reisstärke und Alginsäure genannt (siehe Spalte 12, Zeilen 3-7).

Es wird erwähnt, dass die Base ein Öl ist, das Hydrochlorid jedoch ein weißes Pulver; aber auch manche Salze fielen amorph an oder seien hygroskopisch, so dass sie im industriellen Maßstab schwer handhabbar seien (siehe Spalte 1, Zeilen 45-55).

4.3.2 Aufgabe

Die Beschwerdegegnerin und Patentinhaberin betrachtete es als die objektive Aufgabe des Streitpatents, Wirkstoffpartikel des Clopidogrels in einer stabilen, leicht zu reinigenden und einfach weiterzuverarbeitenden Form bereitzustellen.

Ausgangspunkt für die Ermittlung der zu lösenden Aufgabe stellt die Aufgabenstellung in der Anmeldung in ihrer ursprünglich eingereichten Fassung dar.

Die ursprüngliche Anmeldung bezieht sich auf zwei Gegenstände, nämlich

- auf das Salz von Clopidogrel mit einer Sulfonsäure (siehe Anspruch 1), und
- auf Wirkstoffpartikel enthaltend Clopidogrel oder dessen Salz adsorbiert auf einem Adsorptionsmittel (siehe Anspruch 19).

Da das Streitpatent nur auf den zweiten Gegenstand gerichtet ist, kommt für die Bestimmung von dessen Aufgabe nur der Teil der Offenbarung der ursprünglichen Anmeldung in Frage, die sich auf diesen Gegenstand bezieht.

Hierfür kommt einerseits der zweite Absatz auf Seite 6 in Frage, wo die leichte Verarbeitbarkeit, insbesondere die leichte Schüttbarkeit und die gute Dosierbarkeit der Wirkstoffpartikel angesprochen wird. Andererseits wird im ursprünglichen Beispiel 11 die Stabilität von Clopidogrel-Salzen mit den aus ihnen hergestellten Wirkstoffpartikeln verglichen.

Dass die beanspruchten Wirkstoffpartikel leicht zu reinigen sind, wie im Dokument (D52) belegt, lässt sich aus der ursprünglichen Anmeldung nicht herleiten und steht auch nicht im Zusammenhang mit der oben skizzierten, ursprünglich offenbarten Aufgabe. Der zweite Absatz auf Seite 2 der ursprünglichen Anmeldung weist zwar auf Clopidogrel in leicht zu reinigender Form hin, bezieht sich jedoch nicht, oder zumindest nicht

eindeutig, auf die im Streitpatent beanspruchten Wirkstoffpartikel. Diese Eigenschaft kann daher nicht Gegenstand der objektiven Aufgabe sein.

Im Beispiel 11 der ursprünglichen Anmeldung wird die Stabilität von Clopidogrel-Salzen mit der der aus ihnen hergestellten Wirkstoffpartikel verglichen, in denen diese Salze beispielsweise an eine Lactose adsorbiert sind. Der nächstliegende Stand der Technik (D29) offenbart bereits Tablettiermassen enthaltend Clopidogrel und Lactose (siehe oben unter Punkt 4.3.1). Ein direkter Vergleich der im Streitpatent beanspruchten Wirkstoffpartikel mit den Tablettiermassen gemäß (D29) hätte es daher erfordert, das Adsorbat von Clopidogrel bzw. dessen Salz an Lactose mit einem Gemisch von Clopidogrel bzw. dessen Salz mit Lactose zu vergleichen. Ein solcher Vergleich ist weder der ursprünglichen Anmeldung, noch den nachgereichten Versuchen zu entnehmen. Folglich kann auch eine Verbesserung der Stabilität nicht Gegenstand der objektiven Aufgabe sein.

Somit erschöpft sich die objektiv gestellte Aufgabe darin, "Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in einer einfach weiterverarbeitbaren Form zur Verfügung zu stellen" (siehe den zweiten Absatz der Seite 6 der ursprünglichen Anmeldung).

Aufgrund der Beispiele des Streitpatents ist die Kammer davon überzeugt, dass diese Aufgabe gelöst wurde.

4.3.3 Lösung

Der Gegenstand eines Anspruchs beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, wenn eine Ausführungsform, die der Fachmann bei sinngemäßer Auslegung offensichtlich zu diesem Gegenstand zählen würde, nicht erfinderisch ist.

Aus dem Wortlaut im vorliegenden Anspruchs 1 "Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon" geht hervor, dass dessen Gegenstand offensichtlich u.a. Wirkstoffpartikel, die Clopidogrel enthalten (d.h. die Clopidogrel-Base), umfasst und umfassen soll. Laut Dokument (D29) ist Clopidogrel ein Öl (siehe Spalte 1, Zeile 45).

Um einen Wirkstoff in Form eines Öls in einer zu einer Tablette einfach weiterverarbeitbaren Form zur Verfügung zu stellen, schlägt das Dokument (D56) vor, es auf Sorbentien aufzubringen (siehe das Kapitel "Sorbents" auf den Seiten 69-70, insbesondere den ersten Satz des Kapitels). Hat das Öl eine höhere Viskosität, so kann es mit einem flüchtigen Lösungsmittel verdünnt auf das Adsorbens aufgesprüht werden (siehe Seite 70, linke Spalte, 3. Absatz). Stärke wird auf Seite 70 in der rechten Spalte im drittletzten Absatz als Adsorbens erwähnt.

Dass dem Fachmann einfachere Wege zur Verfügung standen, als das aus dem Dokument (D29) bekannte Clopidogrel gemäß Dokument (D56) an ein Adsorptionsmittel anzulagern (z.B. die Verwendung eines Salzes oder das Einbringen des Öls in eine Gelatine kapsel), ist nicht entscheidend, solange der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche die Nachteile dieser aufwendigen Verfahrensweise billigend

in Kauf nimmt, ohne einen unerwarteten Effekt zu erzielen (siehe T 69/83, ABl. EPA 8/1984, 357, vorletzter Absatz von Punkt 4 der Entscheidungsgründe).

Dass gemäß den nachgereichten Versuchen (D47) der Böschungswinkel und das Fließverhalten des Adsorbats von Clopidogrel an gelatinisierter Stärke dem der verwendeten Stärke entspricht, war bei hohem Anteil an Stärke zu erwarten. Dokument (D47) gibt nicht das Gewichtsverhältnis von Clopidogrel zu Stärke an. Es ist daher nicht aussagekräftig.

Folglich lag dem Fachmann die Adsorption des aus dem Dokument (D29) bekannten Clopidogrel an dem im Dokument (D56) genannten Adsorptionsmittel Stärke nahe.

Der Anspruch 1 des Hilfsantrags I enthält Verfahrensmerkmale (siehe oben unter Punkt VIII.b)). Dass diese - nämlich das Suspendieren des Adsorptionsmittels in einem Lösungsmittel und das Lösen des Clopidogrels in diesem Lösungsmittel - dem Produkt andere Eigenschaften verleihen als die im Dokument (D56) vorgeschlagenen, hat die Beschwerdegegnerin nicht vorgetragen. Es ist auch nicht zu erwarten, dass das im Dokument (D56) empfohlenen Verfahren - nämlich das Aufsprühen einer Lösung des Öls auf das Adsorptionsmittel (siehe Seite 70, den dritten Satz des dritten Absatzes der linken Spalte: "A higher-viscosity oil can be diluted with a volatile solvent and atomized onto the adsorbent") - zuverlässig zu einem anderen Produkt führt, da in beiden Fällen eine Lösung des Wirkstoffs mit dem festen Adsorptionsmittel in Kontakt gebracht wird.

Daher lag der Gegenstand des Anspruchs 1 ausgehend von Dokument (D29) als dem nächstliegenden Stand der Technik nahe im Hinblick auf die Lehre des Dokuments (D56).

4.3.4 Die Kammer kann nur über einen Antrag als Ganzes entscheiden. Da der Gegenstand von Anspruch 1 nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruht, wurde der Hilfsantrag I zurückgewiesen.

5. Hilfsantrag II / Artikel 123(2) EPÜ

5.1 Der Anspruch 1 des Hilfsantrags II entspricht dem des Hilfsantrags I, wobei die Adsorptionsmittel auf "Lactosen" eingeschränkt wurden und am Ende des Anspruchs das Merkmal "und wobei das Gewichtsverhältnis von Clopidogrel oder dem Salz des Clopidogrels, bezogen auf die freie Clopidogrel-Base, zu Adsorptionsmittel im Bereich von 1:1 bis 1:6 liegt" eingefügt wurde (siehe oben unter Punkt VIII.c)).

In der ursprünglichen Anmeldung sind die "Lactosen" auf Seite 6 in der vorletzten Zeile offenbart. Der "Bereich von 1:1 bis 1:6" ergibt sich aus der Kombination zweier Endpunkte der auf Seite 9 im zweiten Absatz offenbarten Bereiche "von 2:1 bis **1:6**" und "von **1:1** bis 1:3".

5.2 Die Beschwerdegegnerin wies darauf hin, dass in Beispielen der ursprünglichen Anmeldung eine Lactose (nämlich Lactopress®) eingesetzt wurde und das genannte Gewichtsverhältnis eingehalten wurde. Die Beschwerdeführerinnen entgegneten, dass Lactopress® nur eine bestimmte Lactose sei und der genannte Gewichtsbereich ursprünglich nur für orale pharmazeutische Formulierungen offenbart sei.

5.3 Erstens sind Lactosen in der ursprünglichen Anmeldung nur als eines von vielen Adsorptionsmitteln offenbart (siehe die Seiten 6 und 7). Dass in den ursprünglichen Beispielen 10 und 11 Lactopress® eingesetzt wurde, bedeutet nur, dass dieser bestimmte Typ von Lactose als bevorzugt angesehen werden kann (siehe auch Seite 8, Zeilen 1-3).

Zweitens ist in der ursprünglichen Anmeldung kein bestimmtes Gewichtsverhältnis bevorzugt (siehe Seite 9, zweiter Absatz: "Das Gewichtsverhältnis ... ist für die vorliegende Erfindung nicht besonders wesentlich und kann vom Fachmann in Abhängigkeit von dem gewünschten Verwendungszweck frei gewählt werden"). Die in der Anmeldung genannten Bereiche sind nur beispielhaft genannt ("Beispielsweise kann das Gewichtsverhältnis ..."). Dies gilt insbesondere für den im vorliegenden Anspruch 1 angegebenen Gewichtsbereich, der aus den beiden auf Seite 9 angegebenen Bereichen gebildet wurde (siehe oben unter Punkt 5.1). Was das Argument der Beschwerdegegnerin betrifft, in den ursprünglichen Beispielen würden die Gewichtsverhältnisse in dem beanspruchten Bereich liegen, so ist dies unerheblich; sie liegen auch in dem auf Seite 9 explizit offenbarten Gewichtsbereich von 1:1 bis 1:3.

Durch die Kombination des nicht bevorzugten Adsorptionsmittels mit dem nicht bevorzugten Gewichtsverhältnis wird dem Fachmann eine Lehre vermittelt, die der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung nicht zu entnehmen war.

5.4 Daher verstößt der Anspruch 1 des Hilfsantrags II gegen die Erfordernisse von Artikel 123(2) EPÜ. Folglich war auch dieser Antrag zurückzuweisen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

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

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Die Vorsitzende:

M. Schalow

G. Seufert