

**Interner Verteilerschlüssel:**

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

**Datenblatt zur Entscheidung  
vom 20. November 2014**

**Beschwerde-Aktenzeichen:** T 2504/10 - 3.3.01

**Anmeldenummer:** 98959738.0

**Veröffentlichungsnummer:** 1023075

**IPC:** A61K31/675, A61K47/02, A61K9/08

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

FLÜSSIGE DARREICHUNGSFORMEN OXAZAPHOSPHORINHALTIGER  
PHARMAZEUTISCHER PRODUKTE

**Patentinhaber:**

STADA ARZNEIMITTEL AG

**Einsprechende:**

Baxter Healthcare S.A., Baxter Oncology GmbH

**Stichwort:**

Chloridionen als Stabilisatoren/STADA

**Relevante Rechtsnormen:**

EPÜ Art. 83

**Schlagwort:**

Ausreichende Offenbarung - Nacharbeitbarkeit (nein)

**Zitierte Entscheidungen:**

**Orientierungssatz:**



**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 2504/10 - 3.3.01**

**E N T S C H E I D U N G**  
**der Technischen Beschwerdekammer 3.3.01**  
**vom 20. November 2014**

**Beschwerdeführer:**

(Einsprechende)

Baxter Healthcare S.A.  
Hertistrasse 2  
Wallisellen  
8306 Zurich (CH)

Baxter Oncology GmbH  
Daimlerstrasse 40  
60314 Frankfurt am Main (DE)

**Vertreter:**

Dee, Ian Mark  
Potter Clarkson LLP  
The Belgrave Centre  
Talbot Street  
Nottingham, NG1 5GG (GB)

**Beschwerdegegner:**

(Patentinhaber)

STADA ARZNEIMITTEL AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel (DE)

**Vertreter:**

Wittkopp, Alexander  
Maiwald Patentanwalts GmbH  
Jungfernstieg 38  
20354 Hamburg (DE)

**Angefochtene Entscheidung:**

**Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 8. November 2010 zur Post gegeben wurde und mit der der Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 1023075 aufgrund des Artikels 101 (2) EPÜ zurückgewiesen worden ist.**

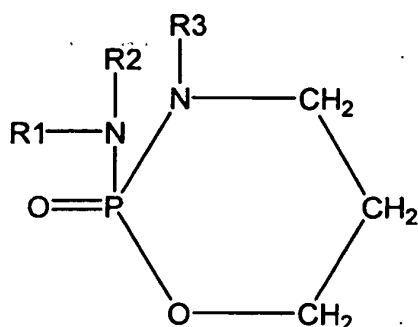
**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender**     A. Lindner  
**Mitglieder:**     G. Seufert  
                         L. Bühler

## Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Beschwerdeführerinnen (Einsprechenden) richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung den Einspruch zurückzuweisen.
- II. Das Streitpatent in der erteilten Fassung umfasst 17 Ansprüche. Der Anspruch 1 lautet wie folgt:

"1. Verwendung einer physiologisch verträglichen, in wässriger Lösung Chloridionen bildenden Verbindung zur Stabilisierung eines Oxazaphosphorins der allgemeinen Formel



worin R1, R2 und R3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Chlorethyl oder 2-Methansulfonyloxyethyl bedeuten, mit der Maßgabe, dass R3 nicht Wasserstoff bedeutet, und dabei mindestens zwei dieser Reste 2-Chlorethyl und/oder 2-Methansulfonyloxyethyl sind, in wässrigen Arzneilösungen.

- III. In der vorliegenden Entscheidung wird auf die folgenden Druckschriften Bezug genommen:

- (2) M. Muñoz *et al.*, American Journal of Hospital Pharmacy, Bd. 49, 1992, Seiten 1137 to 1139  
(E3) Exhibit E3: Untersuchungsergebnisse zur

Stabilität wässriger Ifosfamid-Lösungen, eine Seite, eingereicht mit der Einspruchsschrift vom 19. September 2007

- (E6) Exhibit E6: Zeugenerklärung von M. Rattay mit weiteren Untersuchungen zur Stabilität wässriger Ifosfamid-Lösungen, Seiten 1 bis 4 und die Anhänge MR1 und MR2, eingereicht mit der Beschwerdebegründung vom 8. März 2011
- (E7) Exhibit E7: Zusammenfassung weitere Ergebnisse zur Untersuchung der Stabilität wässriger Ifosfamid-Lösungen, sechs Seiten, eingereicht mit Schreiben vom 20. Januar 2012
- (E8) Exhibit E8: Versuchsbeschreibung zur Hersteung der in E7 untersuchten wässrigen Ifosfamid-Lösungen, Seiten 1 bis 2, eingereicht mit Schreiben vom 20. Januar 2012
- (E9) Exhibit E9; ergänzende Untersuchungsergebnisse zu E7, sechs Seiten, eingereicht mit Schreiben vom 19. Februar 2013

IV. Die Einsprechenden hatten den Widerruf des Streitpatents im gesamten Umfang auf der Grundlage der Einspruchsgründe gemäß Artikel 100 a) und b) EPÜ beantragt mit der Begründung, dass der beanspruchte Gegenstand nicht neu sei, nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe und darüber hinaus nicht ausreichend offenbart sei. Mit Schreiben vom 15. Januar 2010 wurde von den Einsprechenden ein zusätzlicher Einspruchsgrund gemäß Artikel 100 c) EPÜ gegen den Anspruch 5 erhoben. Dieser verspätet vorgebrachte Einspruchsgrund wurde von der Einspruchsabteilung in das Verfahren zugelassen.

V. In der angefochtenen Entscheidung kam die Einspruchsabteilung zu dem Ergebnis, dass der Gegenstand des Anspruchs 5 in der erteilten Fassung nicht über den Inhalt der ursprünglich eingereichten Fassung

hinausgehe. Die Erfindung sei zudem ausreichend offenbart, da die stabilisierende Wirkung der Chlorid-Ionen in der Patentschrift belegt sei. Der Gegenstand der erteilten Ansprüche sei darüber hinaus neu und beruhe auf einer erfinderischen Tätigkeit, da die stabilisierende Wirkung von Chlorid-Ionen aus dem Stand der Technik nicht ableitbar sei und die Herstellung lagerstabiler, unmittelbar gebrauchsfähiger, wässriger oxazaphosphorinhaltiger Arzneimittellösungen ermögliche. Die Behandlung der Hilfsanträge 1 bis 3 erübrigte sich, da auf Basis des Hauptantrags entschieden werden konnte.

- VI. Im Beschwerdeverfahren wurden von den Beschwerdeführerinnen die Druckschriften (E6) bis (E9) als weitere Beweismittel eingereicht.
- VII. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) hielt die bereits im Einspruchsverfahren eingereichten Hilfsanträge 1 bis 3 weiterhin aufrecht. Der Anspruch 1 in diesen Hilfsanträgen entspricht dem Anspruch 1 in der erteilten Fassung (siehe Punkt II oben).
- VIII. Die Argumente der Beschwerdeführerinnen zu den entscheidungserheblichen Sachverhalten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Der alleinige Zusatz von Chloridionen freisetzenden Verbindungen ermögliche es dem Fachmann nicht, stabilere wässrige oxazaphosphorinhaltige Lösungen herzustellen. Damit sei die Erfindung nicht so ausreichend offenbart, dass der Fachmann sie ausführen kann. Dies werde durch eigene Untersuchungen an wässrigen Ifosfamid-Lösungen mit und ohne Zusatz von Natriumchlorid belegt, deren Durchführung und Ergebnisse in den Druckschriften (E3) und (E6) bis (E9) beschrieben sei. Aus allen diesen Versuchen sei ersichtlich, dass die Gegenwart von

Natriumchlorid keine wie auch immer geartete stabilisierende Wirkung aufweist. Dies sei auch bereits aus der Druckschrift (2) bekannt gewesen. Dagegen gebe es im Streitpatent nur ein Beispiel, nämlich das Beispiel 7. Im Vergleichsbeispiel 6 des Streitpatents fehlten zudem die genauen Angaben zu dessen Herstellung. Der Einwand vorgeblich mangelnder Information hinsichtlich bestimmter Rahmenbedingungen in den Untersuchungen gemäß der Druckschrift (E3) durch die Patentinhaberin und die Einspruchsabteilung sei nicht gerechtfertigt, da es diesbezüglich auch keine Information im Streitpatent gebe. Zudem sei es für einen Vergleich der Ergebnisse allein entscheidend, dass die experimentellen Bedingungen in den Versuchen mit und ohne Zusatz von Natriumchlorid die gleichen seien. Darüber hinaus werden die Ergebnisse in der Druckschrift (E3) von den Druckschriften (E6), (E7) und (E9) bestätigt.

IX. Die Argumente der Beschwerdegegnerin zu den entscheidungserheblichen Sachverhalten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Erfindung werde ausreichend offenbart. Die stabilisierende Wirkung einer Chloridionen freisetzenden Verbindung werde durch das Beispiel 7 des Streitpatents im Vergleich mit dem Vergleichsbeispiel 6 nachgewiesen. Wässrige Lösungen, die keine solche Verbindung enthielten, wiesen bei einer Lagerung von 2 bis 8°C beziehungsweise 15°C bereits nach 5 Monaten einen nicht mehr akzeptablen Gehalt an Wirkstoff auf. Im Gegensatz dazu seien die erfindungsgemäßen wässrigen Lösungen bei gleicher Lagerung noch nach 15 beziehungsweise 11 Monaten verwendbar. Selbst bei einer Lagerung bei 25°C seien diese über drei Monate stabil. Das Beispiel 6 werde, da es sich um die Herstellung parenteral zu



verabreichender Lösungen handle genauso durchgeführt wie das Beispiel 1. Der einzige Unterschied in den Beispielen 6 und 7 bestände damit in der Anbeziehungsweise Abwesenheit von Chloridionen, so dass der auftretende Stabilisierungseffekt einzig darauf zurückzuführen sei. Darüber hinaus könne die Stabilisierung oder Destabilisierung der wässrigen Lösungen auch durch andere Maßnahmen beeinflusst werden. Nur dadurch seien die Ergebnisse der Beschwerdeführerinnen zu erklären. Dies gelte auch für die in der Druckschrift (2) erzielten Ergebnisse, deren Glaubwürdigkeit im Übrigen zweifelhaft sei.

- X. Die Beschwerdeführerinnen (gemeinsamen Einsprechenden) beantragten die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 1 023 075.

Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte die Zurückweisung der Beschwerde und hilfsweise die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des Hilfsantrags 1, eingereicht mit Schreiben vom 8. Juli 2008, des Hilfsantrags 2, eingereicht mit Schreiben vom 28. Juli 2010, oder des Hilfsantrags 3, eingereicht am 29. September 2010 in der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung.

- XI. Am Ende der mündlichen Verhandlung wurde die Entscheidung der Kammer verkündet.

## **Entscheidungsgründe**

1. Die Beschwerde ist zulässig.

*Hauptantrag und Hilfsanträge 1-3*

2. Ausreichende Offenbarung (Artikel 100 b) in Verbindung mit Artikel 83 EPÜ)
  - 2.1 Der Gegenstand des Anspruchs 1 aller Anträge betrifft die Verwendung einer Chloridionen freisetzenden Verbindung zur Stabilisierung von Oxazaphosphorinen in wässrigen Arzneimittellösungen (siehe Punkt II oben).
  - 2.2 Gemäß Artikel 100 b) EPÜ in Verbindung mit Artikel 83 EPÜ ist die dem Streitpatent zu Grunde liegende Erfindung so deutlich und vollständig zu offenbaren, dass ein Fachmann sie ausführen kann. Im vorliegenden Fall, in dem die Erfindung durch einen zu erzielenden technischen Effekt, nämlich der Stabilisierung oxazaphosphorinhaltiger wässriger Arzneimittellösungen, gekennzeichnet ist, ist es für die Ausführbarkeit der Erfindung unerlässlich, dass sich dieser Effekt durch die im Streitpatent angegebenen Mittel zuverlässig und ohne unzumutbaren Aufwand erzielen lässt.
  - 2.3 Die Beschwerdeführerinnen stellten die Ausführbarkeit in Frage, mit der Begründung, dass sich durch den bloßen Zusatz von Chloridionen freisetzenden Verbindungen, d.h. dem erfindungsgemäß einzusetzenden Mittel, keine stabilisierende Wirkung auf Oxazaphosphorin enthaltende wässrige Lösungen erzielen lasse. Sie stützten sich dabei auf die Druckschrift (2) sowie auf die Durchführung eigener Versuche, deren Ergebnisse in den Druckschriften (E3) und (E6) bis (E9) zusammengefasst sind.
  - 2.4 Die Druckschriften (E3), (E6), (E7) beschreiben die Ergebnisse mehrerer Versuche zur Stabilität von Ifosfamid, einem Oxazaphosphorin, das unter die allgemeine Formel des Anspruchs 1 des Streitpatents fällt, in wässrigen Lösungen.

Die Druckschrift (E3) beschreibt die Testergebnisse zur Untersuchung der Stabilität einer gepufferten 4%igen Ifosfamid-Lösung mit und ohne Natriumchlorid bei unterschiedlichen Temperaturen. Dazu wurden die Lösungen über mehrere Stunden bei 70 bis 80°C, über 6 Monate bei 25°C und über 6 Monate bei 5°C gehalten. Eine stabilisierende Wirkung durch den Einsatz von Natriumchlorid ist aus den Tabellen der Druckschrift (E3) nicht ersichtlich. Vielmehr weisen die Lösungen mit Natriumchlorid am Ende des Untersuchungszeitraums die gleiche Stabilität auf wie diejenigen ohne diesen Zusatz.

Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der Druckschrift (E6) bestätigt, in der die Herstellung zweier gepufferten Ifosfamid-Lösungen mit und ohne Natriumchlorid explizit beschrieben wird (siehe Punkt 4 der Zeugenerklärung und Anhang MR1). Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen mittels HPLC (wie im Streitpatent) über einen Zeitraum von 3 Monaten sind in den Tabellen des Anhangs MR2 zusammengefasst. Die Lösungen wurden während dieser Zeit bei 2 bis 8°C gelagert. Eine stabilisierende Wirkung durch Natriumchlorid ist im Rahmen der Messgenauigkeit auch hier nicht erkennbar.

In einer weiteren Untersuchung haben die Beschwerdeführerinnen sowohl gepufferte als auch ungepufferte wässrige Ifosfamid-Lösungen mit und ohne Natriumchlorid untersucht. Die Versuchsbeschreibung mit detaillierten Angaben zu deren Herstellung findet sich in der Druckschrift (E8). Die Ergebnisse sind in den Tabellen der Druckschrift (E7) zusammengefasst. Ein Vergleich der Ergebnisse für die Lösungen A und B sowie C und D zeigt keinen stabilisierenden Einfluss durch den

Zusatz von Natriumchlorid. Die Untersuchung erfolgte über einen Zeitraum von 7 Monaten, wobei die Lösungen im Kühlschrank bei 2 bis 8°C gelagert wurden. Die Bestimmung des Oxazaphosphoringehaltes erfolgte wie auch in der Druckschrift (E6) mittels HPLC.

- 2.4.1 Die Druckschrift (E9) ist eine Ergänzung zur Druckschrift (E7) und zeigt die Stabilität der Lösungen A, B, C und D über einen Zeitraum von 12 Monaten. Auch nach diesem Zeitraum zeigt sich kein Stabilitätsunterschied zwischen den natriumchloridhaltigen Lösungen A und C gegenüber den Lösungen B und D, in denen kein Natriumchlorid zugesetzt wurde.
- 2.5 Nach Auffassung der Kammer widerlegen die von den Beschwerdeführerinnen vorgelegten Beweismittel glaubhaft und schlüssig die vorgeblich stabilisierende Wirkung von Chloridionen freisetzenden Verbindungen auf wässrige oxazaphosphorinhaltige Lösungen. Die Untersuchungen und die Herstellung der untersuchten Lösung erfolgten *lege artis*. Die untersuchten Lösungen unterscheiden sich nur in der An- beziehungsweise Abwesenheit von Natriumchlorid. Ansonsten sind die experimentellen Bedingungen identisch. Mangelnde Sorgfalt oder Fehler bei der Durchführung der Untersuchungen seitens der Beschwerdeführerinnen sind nicht erkennbar und wurden von der Beschwerdegegnerin auch nicht geltend gemacht. Die Ergebnisse der Beschwerdeführerinnen werden zudem durch die Druckschrift (2) gestützt, in der die Stabilität von Ifosfamid in 0.9%iger Natriumchlorid-Lösung oder Wasser untersucht wurde. Gemäß der in dieser Druckschrift durchgeführten Untersuchungen (8 Tage bei 35°C) hat weder die Gegenwart von Natriumionen noch die von Chloridionen einen Einfluss auf die Stabilität der wässrigen Ifosfamid-Lösungen (siehe Druckschrift (2),

Seite 1138, rechte Spalte, vorletzter Absatz, Tabelle 1). Eine Veranlassung an der Glaubwürdigkeit der in der Druckschrift (2) durchgeführten Untersuchungen zu zweifeln, wie seitens der Beschwerdegegnerin vorgebracht aber nicht belegt wurde, sieht die Kammer nicht. Ziel dieser Untersuchungen war es die Stabilität von Ifosfamid in 0.9%iger Natriumchlorid-Lösung und Wasser für die Injektion in Kassetten für tragbare i.v. Pumpen zu bestimmen. Für die Behauptung, dass diese Untersuchungen unfachmännisch durchgeführt worden sein könnten, gibt es keinen Beleg, noch ist eine solche Behauptung im Hinblick auf die detaillierten Angaben in der Druckschrift (2) nachvollziehbar.

2.6 Nach Auffassung der Beschwerdegegnerin lassen sich die Ergebnisse der Beschwerdeführerinnen nur durch weitere Parameter erklären, die Einfluss auf die Stabilität haben könnten. Belege dafür legte sie jedoch nicht vor. Noch gibt es diesbezüglich Angaben im Streitpatent. Das Vorbringen der Beschwerdegegnerin ist spekulativ und daher nicht geeignet, die Glaubwürdigkeit der von den Beschwerdeführerinnen erzielten Ergebnisse in Frage zu stellen.

2.7 Diesen Ergebnissen stehen als einziges Beweismittel der Beschwerdegegnerin die im Streitpatent durchgeführten Beispiele 6 und 7 entgegen.

Im Beispiel 7 wurde die Stabilität einer erfindungsgemäßen Ifosfamid-Lösung gemäß Beispiel 1 untersucht. Letzteres beschreibt im Detail die Herstellung einer 4%igen Ifosfamid-Lösung in Wasser unter Zusatz von Natriumchlorid. Diese Lösung wurde dann bei 2 bis 8°C, 15°C, 25°C und 40°C über einen Zeitraum von 15 Monaten gelagert. In bestimmten Abständen wurde der Gehalt an Ifosfamid mittels HPLC ermittelt. Ein

Vergleich der Ergebnisse in der Tabelle 4 des Beispiels 7 mit denjenigen der Tabelle 3 in Beispiel 6, das als Vergleichsbeispiel dient, zeigt vorgeblich eine Verbesserung der Stabilität für das erfindungsgemäße Beispiel. Die Kammer stellt jedoch fest, dass das Streitpatent, im Gegensatz zu den Untersuchungen der Beschwerdeführerinnen, insbesondere denjenigen in den Druckschriften (E6), (E7) und (E9), keine detaillierten Angaben zur Herstellung der Vergleichslösung macht. Im Beispiel 6 wird lediglich festgestellt, dass rein wässrige Ifosfamid-Lösungen einer Konzentration von 40 mg Ifosfamid pro ml Lösung hergestellt und deren Ifosfamidgehalte bei Lagerung von 2 bis 8°C, 15°C, 25°C und 40°C über einen Zeitraum von 15 Monaten ermittelt wurde. Aussagen über die Stabilisierung in gepufferten Lösungen ermöglicht das Streitpatent nicht, da es dazu kein Vergleichsbeispiel gibt.

- 2.8 Im Hinblick auf die mehrfach wiederholten Versuche der Beschwerdeführerinnen mit ihren konsistenten Ergebnissen sowohl für gepufferte als auch für ungepufferte Lösungen und unter Berücksichtigung der mangelnden Detailangabe hinsichtlich der Herstellung des Vergleichsbeispiels 6, ist die Kammer der Auffassung, dass die Angaben im Streitpatent nicht geeignet sind, die Ergebnisse der Beschwerdeführerinnen in Zweifel zu ziehen. Die Kammer sieht es nach Abwägung der Wahrscheinlichkeit daher als erwiesen an, dass der alleinige Zusatz einer Chloridionen freisetzenden Verbindung keine stabilisierende Wirkung auf wässrige oxazaphosphorinhaltige Lösungen ausübt. Da es darüber hinaus in der Beschreibung des Streitpatents keine Angaben dazu gibt, welche Maßnahmen in einem solchen Fall zu unternehmen sind, liegt ein Mangel an Offenbarung vor, der es dem Fachmann unmöglich macht, bei der Umsetzung der Erfindung den stabilisierenden

Effekt mit den im Streitpatent angegebenen Mitteln zu erzielen.

- 2.9 Die Kammer kommt daher zu dem Schluss, dass der Einspruchsgrund unter Artikel 100 b) EPÜ der Aufrechterhaltung des Streitpatent auf Basis des Hauptantrags oder eines der Hilfsanträge 1 bis 3 entgegensteht.

### **Entscheidungsformel**

#### **Aus diesen Gründen wird entschieden:**

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

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:



M. Schalow

A. Lindner

Entscheidung elektronisch als authentisch bestätigt