

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 9. Juni 2015**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1657/11 - 3.3.07

Anmeldenummer: 04797879.6

Veröffentlichungsnummer: 1689370

IPC: A61K9/20, A61P7/02, A61K31/5377

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FESTEN, ORAL APPLIZIERBAREN PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG MIT 5-Chlor-N({(5-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

Patentinhaberin:

Bayer Intellectual Property GmbH

Einsprechende:

Ratiopharm GmbH

Relevante Rechtsnormen:

VOBK Art. 12, 13
EPÜ Art. 84, 100(b), 54, 56

Schlagwort:

Mit Beschwerdeerwiderung eingereichte Dokumente -
zugelassen (ja)
Spät eingereichte Beweismittel - zugelassen (nein)
Zusätzlicher Einwand - zugelassen (ja)
Einwendungen Dritter - zugelassen (nein)
Patentansprüche - Klarheit nach Änderung (ja)
Ausreichende Offenbarung - Ausführbarkeit (ja)
Neuheit - (ja)
Erfinderische Tätigkeit - (ja)



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 1657/11 - 3.3.07

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.07
vom 9. Juni 2015

Beschwerdeführerin: Bayer Intellectual Property GmbH
(Patentinhaberin) Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim (DE)

Vertreter: von Renesse, Dorothea
König-Szynka-Tilmann-von Renesse
Patentanwälte Partnerschaft mbB
Postfach 11 09 46
40509 Düsseldorf (DE)

Beschwerdeführerin: Ratiopharm GmbH
(Einsprechende) Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm (DE)

Vertreter: Ter Meer Steinmeister & Partner
Patentanwälte mbB
Mauerkircherstrasse 45
81679 München (DE)

Angefochtene Entscheidung: **Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung
des Europäischen Patentamts über die
Aufrechterhaltung des europäischen Patents
Nr. 1689370 in geändertem Umfang, zur Post
gegeben am 16. Mai 2011.**

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender J. Riolo
Mitglieder: R. Hauss
P. Schmitz

Sachverhalt und Anträge

- I. Das europäische Patent Nr. 1 689 370 wurde mit zwanzig Patentansprüchen erteilt.
- II. Gegen die Erteilung wurde ein Einspruch eingelegt. Als Einspruchsgründe wurden fehlende Neuheit und fehlende erfinderische Tätigkeit unter Artikel 100 a) EPÜ und unzureichende Offenbarung unter Artikel 100 b) EPÜ angeführt.
- III. Im Verlauf des Einspruchsverfahrens wurden u.a. die folgenden Dokumente genannt:
- D2:** WO 01/47919 A1
- D3:** Lieberman, Lachman: Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Band 1, Seiten 109 bis 124, Marcel Dekker, New York 1980
- D4:** US 6 514 529 B2
- D5:** Journal of Pharm. Sciences, 67(7), 935-939 (1978)
- D10:** M.E. Aulton: Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Edinburgh 1998, S. 136, 137, 154-156
- D14:** Gutachten von Professor Lamprecht, 11. März 2011, eingereicht mit Schriftsatz der Patentinhaberin vom 11. März 2011
- D14c:** J. Pharm. Sciences, 56(7), 1967, 847-853
- D21:** Vergleichsversuche zu D13 - unterschiedliche Bindemittel/Netzmittel (eingereicht mit Schriftsatz der Patentinhaberin vom 11. März 2011)
- D28:** Lieberman, Lachman, Schwartz: Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Band 1, Seiten 202 bis 203, Marcel Dekker, zweite Auflage New York 1989
- D29:** Ritschel, Bauer-Brandl: Die Tablette, Seiten 254 bis 255, Aulendorf 2002

D35: Bauer, Frömming, Führer: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Aufl. Stuttgart 2002; Seiten 220, 221, 311

D37: Pharmazie 30, H.7, 476-478 (1975)

- IV. Die Patentinhaberin beantragte im Einspruchsverfahren als Hauptantrag die Zurückweisung des Einspruchs und legte acht Anspruchssätze als Hilfsanträge vor.
- V. Die Beschwerden der Patentinhaberin und der Einsprechenden richteten sich gegen die in der mündlichen Verhandlung vom 12. April 2011 verkündete und am 16. Mai 2011 zur Post gegebene Entscheidung der Einspruchsabteilung, mit welcher einerseits der damalige Hauptantrag und Hilfsantrag 1 abgelehnt wurden und andererseits entschieden wurde, dass das Patent und die Erfindung, die es zum Gegenstand hat, in der Fassung des damaligen Hilfsantrags 2 (eingereicht in der mündlichen Verhandlung vom 12. April 2011) den Erfordernissen des EPÜ genügten.
- VI. Die unabhängigen Ansprüche des neunzehn Ansprüche enthaltenden damaligen Hilfsantrags 2 lauten wie folgt:
- "1. Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, dadurch gekennzeichnet, dass
- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
- (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird,

wobei als Feuchtgranulationsmethode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.

6. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfahren gemäß Anspruch 1.

7. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl-2-thiophencarboxamid (I) in durch ein Verfahren nach Anspruch 1 herstellbarer hydrophilisierter Form.

18. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

19. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form zur Herstellung einer festen oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 6 oder 7 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen."

Die restlichen Ansprüche 2 bis 5 und 8 bis 17 sind abhängige Ansprüche.

Der in den Ansprüchen genannte Wirkstoff (I) wird auch als Rivaroxaban bezeichnet.

VII. In der Sache kam die Einspruchsabteilung zu dem Ergebnis, dass dem Gegenstand der erteilten Ansprüche 8 und 20 des Streitpatents (Hauptantrag) die Neuheit fehle und dass der Gegenstand der Ansprüche 8 und 20 von Hilfsantrag 1 über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehe.

Der Gegenstand der Ansprüche gemäß Hilfsantrag 2 sei als neu anzusehen. Die Entgegenhaltung D2 sei nächstliegender Stand der Technik. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 19 von Hilfsantrag 2 unterscheide sich vom Inhalt von D2 dadurch, dass gemäß diesen Ansprüchen eine feste orale Darreichungsform von Wirkstoff (I) mittels Wirbelschichtgranulation herzustellen sei. Die dadurch erzielte technische Wirkung bestehe in einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. Dies gehe aus den im Streitpatent in Absatz [0041] bis [0046] beschriebenen Beispielen hervor und werde durch die in D21 beschriebenen Experimente bestätigt. Die technische Aufgabe bestehe in der Bereitstellung von Herstellungsverfahren für orale Darreichungsformen des Wirkstoffs (I), die zu einem Produkt mit verbesserter Bioverfügbarkeit führten. Die in den Ansprüchen 1 bis 19 vorgeschlagene Lösung dieser Aufgabe sei als erfinderisch anzusehen, da dem Fachmann weder in D2 noch im übrigen Stand der Technik nahegelegt werde, eine Wirbelschichtgranulation zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Wirkstoff (I) zu verwenden. Die in Dokument D35 für einen anderen Wirkstoff gezeigten Resultate seien nicht notwendigerweise auf den Wirkstoff (I) gemäß Streitpatent übertragbar. Die erfinderische Tätigkeit sei auch für die Erzeugnisansprüche 6 und 7 gegeben, da die Eigenschaft der verbesserten Bioverfügbarkeit durch das in diesen Ansprüchen enthaltene Merkmal der Hydrophilisierung des Wirkstoffs bedingt sei.

Das von der Einsprechenden verspätet eingereichte Dokument D37 wurde wegen fehlender Relevanz nicht in das Verfahren zugelassen.

VIII. Sowohl die Einsprechende als auch die Patentinhaberin legten gegen diese Entscheidung Beschwerde ein.

Die Beschwerdeführerinnen werden im folgenden der Einfachheit halber weiterhin als "Einsprechende" und "Patentinhaberin" bezeichnet.

- IX. Nachdem die Patentinhaberin zunächst im Hauptantrag beantragte, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent wie erteilt aufrechtzuerhalten, behielt sie diesen Antrag im weiteren Verfahrensverlauf jedoch nicht bei. Der mit der Erwiderung auf die Beschwerdebegründung der Einsprechenden vorgelegte geänderte Hauptantrag der Patentinhaberin ist identisch mit dem früheren Hilfsantrag 2, der im erstinstanzlichen Verfahren für gewährbar erachtet wurde. Damit beantragt die Patentinhaberin mit dem vorliegenden Hauptantrag nicht mehr die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung, sondern lediglich die Zurückweisung der Beschwerde der Einsprechenden. Zusätzlich legte die Patentinhaberin fünfzehn Anspruchssätze als Hilfsanträge vor.
- X. Die Einsprechende erhob in ihren Schriftsätzen Einwände betreffend mangelnde Ausführbarkeit, Neuheit, erfinderische Tätigkeit und Klarheit.
- XI. Mit Schreiben vom 17. März, 17. Juni und 26. Juni 2014 wurden Einwendungen Dritter eingereicht.
- Die Einsprechende erklärte mit Schriftsatz vom 16. Januar 2015, sich den in den Eingaben Dritter vorgebrachten Punkten im wesentlichen anzuschließen.
- XII. Im Verlauf des Beschwerdeverfahrens wurden u.a. die folgenden Dokumente genannt:
- Mit der Beschwerdebegründung der Einsprechenden:*
- E38:** Parikh: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, New York 1997, Band 81, S. 7-9

- E39:** Von Bruchhausen & al: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Heidelberg 1991, S. 730-734
- E40:** Ohm: Critical Manufacturing Variables and In Vitro Dissolution Tests in View of In Vivo Performance, in Bio-International 2-Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies, medpharm, Stuttgart 261-279
- E41:** US 6 589 552 B2
- E42:** Freisetzungsprofil Beispiel 5.1 bei pH 4,5 und 0.5% SDS
- E43:** Freisetzungsprofil Beispiel 5.1 bei pH 1,2 ohne SDS

Mit der Beschwerdeerwiderung der Einsprechenden:

- E45:** Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 2000, Seite 865
- E46:** Versuchsergebnisse Kontaktwinkelmessung
- E47:** WO 98/00116 A1
- E48:** US 4 724 141

Mit der Beschwerdeerwiderung der Patentinhaberin:

- P44:** Freisetzungsversuche
- P45:** Erklärung von Dr. Klaus Benke, 03. Mai 2012
- P46:** In vitro Freisetzungsversuche FaSSGF und FaSSIF
- P47:** Erklärung von Prof. Sandra Klein, 07. Mai 2012
- P48:** Hundestudien zum Vergleich WSG-Tablette vs. MGT-Tablette

Später im Beschwerdeverfahren vorgelegt:

- D62:** Erklärung von Dr. Klaus Benke, 29. Oktober 2014
- D67:** Versuchsbericht (Schriftsatz der Einsprechenden vom 16. Januar 2015)
- D68:** Pfeifer & al: Biopharmazie, 3. Aufl. Berlin 1995, 120-121, 316-317

D69: International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 51(7), 549-561 (2013)

D70: Erklärung von Dr. Wolfgang Mück, 13. April 2015

D72: Erklärung von Dr. Niga Segev-Amzaleg, 12.Mai 2015

XIII. In einer Mitteilung gemäß Artikel 15(1) VOBK erläuterte die Kammer ihre vorläufige Einschätzung bzw. fasste die Positionen der Parteien zusammen.

Sie wies unter anderem darauf hin, dass nach Auffassung der Kammer der Fachmann unter einer Hydrophilisierung eine Oberflächenbehandlung verstehen würde, die die Benetzbarkeit des behandelten Materials mit Wasser oder entsprechend polaren Lösungsmitteln steigere (Punkt 3.1.2 der Mitteilung).

Zum Einwand mangelnder Klarheit betreffend Anspruch 7 merkte sie an, dass der in Anspruch 7 genannte Anspruch 1 dem Wortlaut nach kein Verfahren zur Herstellung einer hydrophilisierten Form definiere (Punkt 7.1-7.2 der Mitteilung).

Bezüglich der Einwände zur fehlenden Neuheit sei bisher nicht dargelegt worden, wo genau in den zitierten Entgegenhaltungen die anspruchsgemäßen Merkmalskombinationen spezifisch offenbart seien (Punkt 4.3 der Mitteilung).

Mögliche Ausgangspunkte in der Entgegenhaltung D2 für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit seien die Ansprüche 9 (in Verbindung mit Anspruch 7) oder 10 (Punkt 5.3 der Mitteilung).

XIV. Eine mündliche Verhandlung fand am 9. Juni 2015 statt.

XV. Die Argumente der Einsprechenden lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Zulassung von Beweismitteln und Vorbringen

Die Dokumente E45 bis E48 seien bereits frühzeitig im Beschwerdeverfahren vorgelegt worden und dienten vor allem dazu, auf Argumente der Einspruchsabteilung einzugehen und Informationen im Hinblick auf den Aspekt der Bioverfügbarkeit zur Verfügung zu stellen. Diese Thematik sei nicht von Beginn an relevant gewesen, da sich die Diskussion im Einspruchsverfahren zunächst auf das Freisetzungsverhalten konzentriert habe.

Mit der Beschwerdeerwiderung der Patentinhaberin vom Mai 2012 seien sowohl ein geänderter Hauptantrag als auch Testergebnisse vorgelegt worden, die das Verfahren in eine neue Richtung lenkten. Die daraufhin von der Einsprechenden mit D67 vorgelegten Daten stellten eine Reaktion auf das neue Argument der Patentinhaberin dar, dass Verfahren mit Mischergranulation nicht mehr von der Erfindung umfasst seien. Da aber Mischergranulate ihrer Auffassung nach unter die Erzeugnisansprüche fielen, habe die Einsprechende sich veranlasst gesehen, im Rahmen eines Vergleichs aufwendige *in-vivo*-Versuche durchzuführen, die aus Budgetgründen nicht früher hätten eingeplant werden können, deren Ergebnisse aber immerhin fünf Monate vor der mündlichen Verhandlung vorgelegt worden seien. Das sei keine unangemessen kurze Zeitspanne; jedenfalls habe der Patentinhaberin ausreichend Zeit zur Verfügung gestanden, mit D70 eine Stellungnahme zu D67 in Form eines Gutachtens vorzulegen.

Die Erklärung D72 beantworte Einwände der Patentinhaberin betreffend D67. Auch die weiter mit Schriftsatz vom 15. Mai 2015 vorgelegten Daten und Argumente stellten eine Reaktion auf die Einwände der Patentinhaberin im Hinblick auf D67 dar.

Der Einwand mangelnder Neuheit betreffend Anspruch 6 des Hauptantrags ergebe sich nach Auswertung der *in-vivo*-Daten aus D67.

Dokument D37 offenbare Grundlagenkenntnisse auf dem Gebiet der Hydrophilisierung und sei damit *prima facie* relevant.

Hauptantrag - Klarheit

Anspruch 7 definiere mit dem geänderten Merkmal "in durch ein Verfahren nach Anspruch 1 herstellbarer hydrophilisierter Form" eine Zusammensetzung, die den Wirkstoff in einer Form enthalte, welche so hydrophilisiert sei, wie sie bei Durchführung einer Wirbelschichtgranulation hydrophilisiert wäre. Der beanspruchte Gegenstand sei schon deshalb unklar, weil über den Grad der Hydrophilisierung des Wirkstoffs laut Patentinhaberin nur anhand der Bioverfügbarkeit eine Aussage getroffen werden könne, also durch Prüfung nicht etwa der Zusammensetzung selbst, sondern einer *in-vivo*-Folgeerscheinung ihrer Verabreichung an nicht näher definierte Individuen mittels Plasmauntersuchung. Obwohl unterschiedliche Verfahren existierten, gebe das Streitpatent kein konkretes Verfahren zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit bzw. des AUC-Wertes an. Auch könnten individuelle Unterschiede bei der Wirkstoffaufnahme und -verstoffwechslung zu erheblichen Abweichungen im Ergebnis führen. Die Bioverfügbarkeit sei zudem nicht nur vom Granulationsverfahren, sondern von vielen weiteren Parametern abhängig, so beispielsweise der Art der verwendeten Hilfsstoffe oder der Partikelgröße, so dass beliebig niedrige Bioverfügbarkeiten vom Anspruch umfasst sein könnten. Durch den bloßen Bezug auf die Wirbelschichtgranulation als Herstellverfahren sei damit die Bioverfügbarkeit nicht hinreichend definiert; auch sei keine klare Abgrenzung

zu beliebigen mit anderen Verfahren herstellbaren Wirkstoff-Formen und Zusammensetzungen gegeben. Da nicht klar sei, wie die Bioverfügbarkeit, die von der Patentinhaberin als Abgrenzungsmerkmal angesehen werde, erzielt und bestimmt werden solle, könne der Fachmann nicht feststellen, ob sich eine gegebene Zusammensetzung von der beanspruchten unterscheide.

Hauptantrag - Ausführbarkeit

Der Gegenstand von Anspruch 7 des Hauptantrags könne nicht im gesamten beanspruchten Bereich ohne unzumutbaren Aufwand nachgearbeitet werden. Das Merkmal "in durch ein Verfahren nach Anspruch 1 herstellbarer hydrophilisierter Form" bedeute, dass das Auflösungsverhalten bzw. die Bioverfügbarkeit der Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 dem Verhalten von Rivaroxaban-Wirbelschichtgranulaten entsprechen müsse, ohne dass jedoch die technischen Merkmale angegeben wären, die notwendig seien, um auch mit anderen Herstellverfahren zu diesem Desideratum zu gelangen. Die Untersuchung jeder denkbaren Zubereitung auf das anspruchsgemäße Auflösungsverhalten und die Bioverfügbarkeit bedeute einen unzumutbaren Aufwand für den Fachmann.

Auch Anspruch 6 sei nicht im gesamten Umfang ausführbar, da das Streitpatent nicht angebe, wie man mit anderen Herstellverfahren als der Wirbelschichtgranulierung zu dem gewünschten Erzeugnis gelangen könne, während der Anspruch aber alle bioäquivalenten Ausführungsformen umfasse. Auch seien die bei der Wirbelschichtgranulation einzuhaltenden Bedingungen, beispielsweise im Hinblick auf die Wahl der Hilfsstoffe und die Verfahrensbedingungen, nicht angegeben.

Hauptantrag - Neuheit

Da keine klare Abgrenzung möglich sei, unterscheide sich die durch Wirbelschichtgranulation hergestellte

hydrophilisierte Form nicht von einer beliebigen hydrophilisierten Form von Rivaroxaban.

Die Entgegenhaltung D2 offenbare feste orale Dosierungsformen von Rivaroxaban, insbesondere Granulate oder übliche Tabletten.

Bei einer Granulation entstehe zwangsläufig durch die innige Vermengung der Bestandteile eine hydrophilisierte Form von Rivaroxaban. Da in Anspruch 7 kein quantitatives Maß für die Hydrophilisierung angegeben sei, seien die Granulate gemäß D2 neuheitsschädlich für die in Anspruch 7 beanspruchte Zusammensetzung.

Bei "üblichen" Tabletten handle es sich um mittels Feuchtgranulierung oder Direktverpressung erhältliche Tabletten, wobei die Feuchtgranulierung automatisch zu einer hydrophilisierten Form führe. Auch bei einer Direktverpressung von Rivaroxaban mit üblichen Hilfsstoffen werde aber eine Verbesserung der Benetzbarkeit, also eine Hydrophilisierung des Wirkstoffs, erzielt, wie mittels Kontaktwinkelmessung in E46 gezeigt worden sei. Damit sei der in Anspruch 7 definierte Gegenstand auch durch die üblichen Tabletten neuheitsschädlich vorweggenommen.

Der Einwand mangelnder Neuheit gegenüber D2 finde ebenso auf Anspruch 6 Anwendung.

Hauptantrag - Erfinderische Tätigkeit

D2 beschreibe feste pharmazeutische Zubereitungen des schwerlöslichen, hydrophoben Wirkstoffs Rivaroxaban. Der in Anspruch 1 definierte Gegenstand unterscheide sich von D2 dadurch, dass die Darreichungsformen mittels Wirbelschichtgranulation hergestellt würden. Die Auswahl des Wirbelschichtverfahrens als Methode zur Feuchtgranulation könne aber keine erfinderische Tätigkeit begründen.

Der Patentinhaberin sei es nicht gelungen, eine auf dieses Merkmal zurückgehende Verbesserung der Wirkstoffresorption über die gesamte Anspruchsbreite mit Hilfe der von ihr vorgelegten Daten glaubhaft zu machen. Durch die Wirbelschichtgranulation werde allenfalls (im Vergleich mit der Direkttablettierung) eine Verbesserung der *in-vitro*-Freisetzung erreicht, wie durch die in E43 dargestellten Testergebnisse der Einsprechenden belegt sei. Aus den entsprechenden Versuchen der Patentinhaberin (Streitpatent und D21) sei dieser tatsächlich bestehende Unterschied in der Freisetzung aufgrund der Wahl ungeeigneter Versuchsbedingungen nicht erkennbar. Die in P44 und P46 beschriebenen weiteren Testreihen der Patentinhaberin bestätigten aber eher die Ergebnisse aus E43, als dass sie diese widerlegten. Die Verbesserung der Bioverfügbarkeit könne nicht von einer Verbesserung der *in-vitro*-Freisetzung entkoppelt werden. Insbesondere sei bei hydrophoben und schwerlöslichen Wirkstoffen wie Rivaroxaban die Löslichkeit des Wirkstoffs der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, der entscheidend zur Bioverfügbarkeit beitrage (vgl. D10: Seite 154). Aus der Verbesserung der Freisetzung ergebe sich eine höhere Bioverfügbarkeit als zwangsläufiger Sekundäreffekt.

Auch im Streitpatent selbst (Absatz [0003]) und den entsprechenden Passagen der ursprünglichen Fassung der Anmeldung werde die Verbesserung der Löslichkeit des schwerlöslichen Wirkstoffs als Aufgabe genannt.

Die zu lösende technische Aufgabe bestehe somit in der Bereitstellung einer oralen Rivaroxabanformulierung, die eine verbesserte *in-vitro*-Freisetzung zeige und in Konsequenz auch eine bessere Bioverfügbarkeit aufweise.

Dass durch eine Hydrophilisierung mittels Feuchtgranulation/Wirbelschichtgranulation die Löslichkeit bzw. Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen verbessert werden könne, sei aus dem Stand der Technik bekannt. Der beanspruchte Gegenstand ergebe sich somit in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik.

Falls die technische Aufgabe trotz allem in einer Verbesserung der Resorption unabhängig von der Verbesserung der Wirkstoff-Freisetzung gesehen würde, so sei darauf hinzuweisen, dass dem Fachmann zum Prioritätszeitpunkt bereits bekannt war, dass durch den Einsatz von hydrophilen Bindemitteln und von Netzmitteln die Wirkstoffresorption verbessert werden könne. Hierzu werde insbesondere auf die technische Lehre der Dokumente D4, E47, D37 und D14c verwiesen.

Der im Streitpatent nicht näher definierte Begriff "Wirbelschichtgranulation" sei breit auszulegen, weshalb auch eine Wirbelschichttrocknung gemäß D4 oder Verfahren zur Befilmung von inerten Kernen gemäß E47 unter diesen Oberbegriff fielen und daher relevanten Stand der Technik darstellten.

Die Patentinhaberin berufe sich bei der Begründung der erfinderischen Tätigkeit allein darauf, dass es bei der Wirbelschichtgranulation zu überraschenden Effekten komme. Mit den Erzeugnisansprüchen 6 und 7 des Hauptantrags seien jedoch auch Ausführungsformen umfasst, die nicht mittels Wirbelschichtgranulation hergestellt würden, da es sich um "Product-by-Process"-Ansprüche handle. Auch mittels Mischergranulierung hergestellte Tabletten seien von Anspruch 6 umfasst, da ein Fachmann diese von durch Wirbelschichtgranulation hergestellten Tabletten weder durch übliche Freisetzungsversuche noch durch mikroskopische Untersuchungen unterscheiden könne. Die Bioverfügbarkeit sei als Unterscheidungskriterium

nicht geeignet, weil sie lediglich eine *in-vivo*-Folgeerscheinung darstelle, deren Bestimmung im Patent außerdem nicht definiert sei.

XVI. Die Argumente der Patentinhaberin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Zulassung von Beweismitteln und Vorbringen

Der Einfluss der Resorption und der Vergleich zwischen Wirbelschicht- und Mischergranulation wie auch der Hauptantrag des Beschwerdeverfahrens seien bereits im Einspruchsverfahren behandelt worden und könnten damit keine neuen Sachverhalte schaffen.

Die verspätete Vorlage der Dokumente E45 bis E48 durch die Einsprechende sei nicht durch den Verfahrensverlauf veranlasst, und dem Inhalt dieser Dokumente fehle es *prima facie* an Relevanz.

Mit dem Versuchsbericht D67 der Einsprechenden sei erstmals, und zwar nicht veranlasst durch Eingaben der Patentinhaberin, umfangreiches Datenmaterial vorgelegt worden. Der Versuchsbericht sei aufgrund methodischer und inhaltlicher Mängel nicht aus sich heraus aussagekräftig und deshalb nicht relevant. Diese Mängel würden auch nicht durch die ergänzende Erklärung D72 behoben. Da D72 und die zusätzlich mit Schriftsatz der Einsprechenden vom 15. Mai 2015 vorgelegten Daten und Argumente erst in einem späten Stadium des Verfahrens präsentiert worden seien, habe der Patentinhaberin zu deren Würdigung zu wenig Zeit zur Verfügung gestanden.

Mit der Eingabe der Einsprechenden vom 16. Januar 2015 sei erstmals im Verfahren die Neuheit von Anspruch 6 gegenüber der Entgegenhaltung D2 bestritten worden. Im Hinblick auf die gebotene Verfahrensökonomie sei der verspätet geltend gemachte Einwand nicht zuzulassen.

Einwendungen Dritter seien grundsätzlich zu behandeln wie Einwendungen von Verfahrensbeteiligten. Die im Verfahren vorliegenden Einwendungen Dritter seien erst deutlich später als die Beschwerdeerwiderungen der Verfahrensbeteiligten eingegangen und beträfen überwiegend auf der Auslegung der Ansprüche beruhende Einwände, die früher hätten vorgetragen werden können. Auch sei die anonyme Eingabe vom 26. Juni 2014 nach dem üblicherweise im mehrseitigen Verfahren geltenden Maßstab, der einen möglichen Verfahrensmisbrauch durch anonyme Eingaben von Verfahrensbeteiligten ausschließen solle, nicht zuzulassen.

Das im Verlauf des Einspruchsverfahrens verspätet vorgelegte Dokument D37 sei bereits von der Einspruchsabteilung nicht in das Verfahren zugelassen worden und sei wegen nach wie vor fehlender Relevanz auch nicht im Beschwerdeverfahren zuzulassen.

Hauptantrag - Klarheit

Anspruch 7 beziehe sich auf eine Zusammensetzung, die durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 herstellbar sei und den Wirkstoff in hydrophilisierter Form umfasse. Der Fachmann würde aus dem Wortlaut von Anspruch 1 entnehmen, dass die Herstellung der hydrophilisierten Form in Schritt (a) des Verfahrens, also im Zuge der Granulation, erfolgen müsse. Dieses Verständnis der Anspruchswortlauts werde weiter auch in Absatz [0008] der Beschreibung bestätigt, wo von einer speziellen Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes im Rahmen der Feuchtgranulation und der anschließenden Verwendung des Wirkstoffs in hydrophilisierter Form die Rede sei. Unter einer hydrophilisierten Form sei eine besser wasserbenetzbare Form zu verstehen.

Das Verdienst der Erfindung bestehe in der Erkenntnis, dass durch eine bestimmte Hydrophilisierung des

Wirkstoffs eine bessere Bioverfügbarkeit erzielt werde. Die Wirbelschichtgranulation führe zwangsläufig zu diesem Vorteil. Die Bioverfügbarkeit sei dabei ein Indikator für eine strukturelle Änderung, die erfolge, wenn eine Wirbelschichtgranulation durchgeführt werde. Da es durchaus möglich sei, dass auch andere Verfahren als die Wirbelschichtgranulation zu einer entsprechenden vorteilhaften Hydrophilisierung führten, sei es gerechtfertigt, diese Möglichkeit mit dem als "Product-by-process"-Anspruch formulierten Anspruch 7 abzudecken.

Hauptantrag - Ausführbarkeit

Die in den Ansprüchen 6 und 7 definierten Zusammensetzungen seien mit dem in Anspruch 1 definierten Verfahren im gesamten beanspruchten Bereich zugänglich. Damit sei dem Fachmann mindestens ein Weg zur Ausführung der Erfindung eindeutig aufgezeigt. Ob bzw. wie genau die Zusammensetzungen auch durch andere Herstellverfahren erhältlich seien, sei für das Kriterium der hinreichenden Offenbarung unerheblich.

Hauptantrag - Neuheit

Anders als von der Einsprechenden vorausgesetzt, betreffe Anspruch 7 nicht eine beliebige hydrophilisierte Form des Wirkstoffs, sondern eine durch Wirbelschichtgranulation herstellbare hydrophilisierte Form. Die in dem Testbericht P48 und im Streitpatent (Ziffer 5.2.3) beschriebenen Versuche an Tabletten belegten, dass die Verwendung von Granulat aus einer Mischergranulation keine Verbesserung der Bioverfügbarkeit im Vergleich mit der Direkttablettierung bewirke, dass aber die Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban aus einer mit wirbelschichtgranuliertem Material hergestellten Tablette signifikant höher liege. Dieser Unterschied müsse von dem Prozess der Wirbelschichtgranulation herrühren; er lasse auf einen

strukturellen Unterschied schließen. Während vielfältige Granulationsverfahren existierten (vgl. E38, Seite 9, Tabelle 2) enthalte die Entgegenhaltung D2 jedoch weder Angaben zu einem konkreten Verfahren noch zur Charakterisierung des Granulats.

Bloßes physikalisches Vermischen, beispielsweise bei einer Direkttablettierung, führe nicht zu einer Umhüllung des Wirkstoffs mit hydrophilem Bindemittel und damit nicht zu einer Hydrophilisierung. Deshalb seien die in E46 berichteten Ergebnisse der Einsprechenden zur Kontaktwinkelmessung an direktverpressten Tabletten nicht relevant.

Hauptantrag - Erfinderische Tätigkeit

Die Hydrophilisierung von schwerlöslichen Wirkstoffen insbesondere mit dem Ziel, eine bessere Wirkstoff-Freisetzung zu erzielen, sei - wie im Streitpatent in Absatz [0008] erwähnt - an sich beispielsweise aus D5 bekannt. Die im Hauptantrag beanspruchte Erfindung des Streitpatents beruhe im Unterschied dazu auf der neuen Erkenntnis, dass speziell die mittels einer Wirbelschichtgranulation durchgeführte Hydrophilisierung von Rivaroxaban zu einer Verbesserung in der Resorption des Wirkstoffs, und damit zu einer Steigerung der Bioverfügbarkeit, führe (Streitpatent Absatz [0046]).

Der in diesem Zusammenhang erhobene Einwand, die behauptete Verbesserung der Bioverfügbarkeit sei nicht, oder nicht über den gesamten Anspruchsumfang, glaubhaft, sei von der Einsprechenden erstmals in der mündlichen Verhandlung vor der Beschwerdekammer vorgetragen worden, und das auch nur in Form allgemeiner Behauptungen. Diese Änderung des Vorbringens der Einsprechenden sei für die Patentinhaberin überraschend.

Die technische Aufgabe ausgehend von der Entgegenhaltung D2 sei in der Bereitstellung von festen, oral applizier-

baren pharmazeutischen Zusammensetzungen von Rivaroxaban mit einem verbesserten Resorptionsverhalten des Wirkstoffs zu sehen.

Diese Aufgabe werde gelöst durch die Bereitstellung eines Verfahrens, in dem eine hydrophilisierte Form von Rivaroxaban durch Wirbelschichtgranulation erzeugt und anschließend zu einer festen Arzneiform weiterverarbeitet werde. Dass die Aufgabe gelöst werde, sei durch die in D21 und Beispiel 5 des Streitpatents dokumentierten Versuchsergebnisse belegt. Da direkt verpresste Tabletten bereits eine sehr gute Freisetzung von Rivaroxaban zeigten, hätte der Fachmann keine Veranlassung gehabt, auf Maßnahmen zurückzugreifen, die (wie die Hydrophilisierung und die Feuchtgranulierung) bekanntermaßen zur Erhöhung der *in-vitro*-Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe führen könnten. Dass speziell die Wirbelschichtgranulation aber auch zu einer verbesserten Wirkstoffresorption führe, sei für den Fachmann ohne entsprechende Hinweise im Stand der Technik überraschend. Dieselbe Argumentation gelte außer für Anspruch 1 auch für die anderen unabhängigen Ansprüche des Hauptantrags.

- XVII. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.
- XVIII. Die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) beantragte die Zurückweisung der Beschwerde der Einsprechenden. Damit verfolgt die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) bezüglich der angefochtenen Entscheidung keine eigene Beschwerde mehr. Hilfsweise beantragte sie die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage:
- des Hilfsantrags 1 vom 5. Juni 2015 oder
 - des Hilfsantrags 2 vom 9. Mai 2012, welcher dem früheren Hilfsantrag 1 entspricht, oder

- der Hilfsanträge 3 bis 15 vom 3. November 2014, welche den früheren Hilfsanträgen 2 bis 14 entsprechen.

Sie beantragte außerdem, die Dokumente E45, E46, E47 und E48, den Versuchsbericht D67, die Erklärung gemäß Dokument D72, die Einwendungen Dritter vom März und Juni 2014, die Daten und Argumente in dem Schriftsatz der Einsprechenden vom 15. Mai 2015 sowie den Neuheitsangriff gegen Anspruch 6 nicht in das Verfahren zuzulassen. Sie beantragte weiter, auch das bereits im Einspruchsverfahren nicht zugelassene Dokument D37 nicht in das Verfahren zuzulassen.

Entscheidungsgründe

1. Zulassung von Beweismitteln und Vorbringen
 - 1.1 Die Dokumente E45 bis E48 wurden erstmals mit der Beschwerdeerwiderung der Einsprechenden eingereicht und sind damit grundsätzlich Bestandteil des Beschwerdeverfahrens (Artikel 12(1)b), 12(2) und 12(4), zweiter Halbsatz, VOBK). Sie wurden laut Beschwerdeerwiderung der Einsprechenden (Punkt 2.2 und 3) in der Absicht vorgelegt, die Argumentation im Hinblick auf fehlende Neuheit (bezüglich des Merkmals der Hydrophilisierung) und fehlende erfinderische Tätigkeit (bezüglich der zu erzielenden Verbesserung der Bioverfügbarkeit) durch weitere Beweismittel zu ergänzen und damit die Diskussion weiterzuentwickeln. Somit wurden die Dokumente in Antwort auf die Beschwerdebegründung der Patentinhaberin eingereicht und dienen der Untermauerung einer bereits vor der ersten Instanz geführten Argumentation, die nicht zu einer Verfahrensverzögerung führt. Unter diesen Umständen sieht die Kammer keinen Anlass, diese Beweismittel in Anwendung von Artikel 12(4) VOBK, 1. Halbsatz nicht zuzulassen.

1.2 Der Versuchsbericht D67 der Einsprechenden soll zeigen, dass die von der Patentinhaberin geltend gemachte vorteilhafte Bioverfügbarkeit der mittels Wirbelschichtgranulation erzeugten Tablette auch von einer durch eine übliche Mischergranulation oder mittels Direktverpressung hergestellten Tablette zu erreichen ist. Der Versuchsbericht wurde erst spät im Verfahren, nämlich fünf Monate vor der mündlichen Verhandlung im Beschwerdeverfahren vorgelegt, wogegen bereits im erstinstanzlichen Verfahren die Frage diskutiert wurde, ob mit Wirbelschichtgranulation erzeugte Tabletten sich von anders hergestellten Tabletten unterscheiden bzw. technische Vorteile insbesondere hinsichtlich der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs aufweisen. Für die Frage, ob die Versuchsdaten bereits früher hätten eingereicht werden können, ist dabei der Verlauf des Verfahrens ausschlaggebend, nicht aber das zur Verfügung stehende Budget und der Entwicklungsgang bei der Einsprechenden. Unter den genannten Umständen ist daher die Einreichung des Versuchsberichts D67 als verspätet zu bewerten.

Weiter fehlen in D67 entscheidende Angaben, da die genaue Zusammensetzung der getesteten Tabletten nicht mitgeteilt wird und daher deren Vergleichbarkeit nicht beurteilt werden kann. Auch wird die Durchführung der *in-vivo*-Biostudien nicht im Detail nachvollziehbar beschrieben. Diese Mängel werden durch die mit Schriftsatz vom 15. Mai 2015 nachgereichten Angaben der Einsprechenden, einschließlich der Erklärung D72 (die lediglich auf allgemeine Standards verweist), nicht behoben; insbesondere bleibt die Zusammensetzung der Proben unbekannt.

Da somit von vornherein Anlass zum Zweifel besteht, ob aus den in D67 beschriebenen Versuchen auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Informationen relevante

Schlussfolgerungen zu ziehen sind, werden Dokument D67 sowie die mit der Erklärung D72 und dem Schriftsatz vom 15. Mai 2015 vorgelegten ergänzenden Angaben in Ausübung des Ermessens der Kammer gemäß Artikel 13(1) VOBK nicht in das Verfahren zugelassen.

- 1.3 Die Patentinhaberin war der Auffassung, der erstmals in einem späten Stadium des Beschwerdeverfahrens von der Einsprechenden geltend gemachte Einwand mangelnder Neuheit von Anspruch 6 gegenüber der Entgegenhaltung D2 sei im Hinblick auf die gebotene Verfahrensökonomie nicht mehr nachträglich zuzulassen. Allerdings stimmen beide Parteien darin überein, dass die Entgegenhaltung D2 als nächstliegender Stand der Technik anzusehen ist. Im Rahmen des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes ist somit ohnehin zu prüfen, welche Unterscheidungsmerkmale die unabhängigen Ansprüche gegenüber D2 aufweisen, was einer Neuheitsprüfung entspricht. Der neue Einwand erhöht weder die Komplexität des Vorbringens noch den Prüfungsaufwand. Mangelnde Neuheit war auch ein ursprünglich geltend gemachter Einspruchsgrund. Die Kammer lässt daher in Ausübung ihres Ermessens gemäß Artikel 13(1) VOBK den Einwand zu.

- 1.4 Die Einsprechende hat mit Schriftsatz vom 16. Januar 2015 pauschal erklärt, sich den in den Eingaben Dritter vorgebrachten Punkten im wesentlichen anzuschließen, ist aber später nicht mehr darauf zurückgekommen.

Die Kammer hält die in den Einwendungen Dritter dargelegten Argumente nicht für relevanter als das, was von der Einsprechenden im Verfahren vorgetragen wurde. Daher sieht sie keinen Anlass, die Einwendungen Dritter zuzulassen.

1.5 Dokument D37 wurde im Einspruchsverfahren wegen fehlender Relevanz nicht zugelassen. Im Beschwerdeverfahren wurde D37 neben anderen Dokumenten von der Einsprechenden als Beleg dafür angeführt, dass im Stand der Technik bekannt gewesen sei, dass der Einsatz von hydrophilen Bindemitteln und von Netzmitteln die Wirkstoffresorption verbessern könne. D37 untersucht den Zusammenhang zwischen der Korngröße und der Resorption von schwerlöslichen Wirkstoffen und liefert keine Informationen im Hinblick auf eine Hydrophilisierung im Sinne von Anspruch 1; in zwei Experimenten wurde lediglich Methylcellulose einer wässrigen Suspension von Acetylsalicylsäure oder Sulfadimidin bestimmter Partikelgrößen zugesetzt. Daraus erschließt sich auch der Kammer nicht die unmittelbare Relevanz des Dokuments. Somit hat die Einspruchsabteilung D37 zu Recht nicht zugelassen.

2. Streitpatent

2.1 Das Streitpatent (vgl. Absatz [0001]-[0004], [0008]) will eine feste, oral verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend den schlecht wasserlöslichen Wirkstoff (I) (im folgenden auch als Rivaroxaban bezeichnet) zur Verfügung stellen, welche eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweist.

2.2 Es wird erläutert (Absatz [0008]), dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffs im Rahmen einer Feuchtgranulation ein verbessertes Resorptionsverhalten bewirkt. Die Bioverfügbarkeit der Darreichungsform wird erhöht, weil der Wirkstoff "in hydrophilisierter Form" verwendet wird. Laut Anspruch 1 des Hauptantrags wird als Feuchtgranulation die Wirbelschichtgranulation verwendet.

3. Auslegung der Ansprüche

3.1 Die Bedeutung des Begriffs "hydrophilisierte Form" wird im Streitpatent nicht definiert.

3.1.1 Der Begriff "hydrophil" (wörtlich "wasserliebend") ist das Gegenteil von "hydrophob" (wasserabweisend) und charakterisiert Gruppen oder Oberflächen, die eine ausgeprägte Wechselwirkung mit polaren Lösungsmitteln, insbesondere Wasser, zeigen, die also benetzbar sind. Hydrophilisieren heißt dem Wortsinn nach "hydrophil machen" bzw. "hydrophiler machen". Eine hydrophilisierte Form ist somit das Ergebnis einer Behandlung, die die Hydrophilie verstärkt (Hydrophilisierung); m.a.W. das behandelte Material ist stärker hydrophil als im unbehandelten Zustand.

3.1.2 Anhand der sonst üblichen Bedeutung dieses Begriffs würde der Fachmann infolgedessen davon ausgehen, dass es sich bei einer "Hydrophilisierung" um eine Oberflächenbehandlung handelt, die die Benetzbarkeit des behandelten Materials mit Wasser (oder entsprechend polaren Lösungsmitteln) steigert. Diese Auslegung wurde von der Einsprechenden nicht bestritten.

3.1.3 In dem - im Streitpatent wie auch in der ursprünglichen Anmeldung im Zusammenhang mit der Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen zitierten - Dokument D5 (Seite 895, linke Spalte unten) wird hierzu ausgeführt, dass die Oberflächeneigenschaften hydrophober Wirkstoffpartikel durch Umhüllung oder Beschichtung mit einem hydrophilen Material verändert werden, wodurch die Benetzbarkeit gesteigert wird. Dieser Effekt wird andererseits durch bloßes physikalisches Vermischen von Wirkstoff und Hilfsstoff nicht erreicht. Dies wird auch in dem Expertengutachten D14 als Allgemeinwissen des Fachmanns angesehen (D14: Punkt 1 bis 3). Konkret wird

in D5 Methylcellulose oder Hydroxyethylcellulose als hydrophiler Hilfsstoff zur Umhüllung der Wirkstoffpartikel verwendet. Entsprechend wird in den im Streitpatent beschriebenen Beispielen ein hydrophiles polymeres Bindemittel als Hilfsstoff bei der Granulation zugesetzt. Allgemein ist bekannt, dass hydrophobe Partikeloberflächen durch eine Feuchtgranulation hydrophilisiert werden können (vgl. E38: Seite 8, Tabelle 1).

- 3.2 Der unabhängige Anspruch 6 des Hauptantrags betrifft eine Zusammensetzung, die über das Herstellverfahren gemäß Anspruch 1 definiert ist.
 - 3.2.1 Die Verfahrensmerkmale von Anspruch 1 sind selbst keine Merkmale der in Anspruch 6 beanspruchten Zusammensetzung und können als "Product-by-Process"-Merkmale bei der Prüfung dieses Anspruchs nur im Hinblick auf die zwangsläufig aus ihnen resultierenden technischen Merkmale der so hergestellten Zusammensetzung berücksichtigt werden. Dasselbe gilt für das in Anspruch 7 enthaltene Merkmal "in durch ein Verfahren nach Anspruch 1 herstellbarer hydrophilisierter Form".
 - 3.2.2 Diese für das hergestellte Erzeugnis relevanten technischen Merkmale können dessen Zusammensetzung oder Struktur betreffen. Eine charakteristische Eigenschaft des Erzeugnisses kann gegebenenfalls auf das Vorhandensein besonderer struktureller Merkmale schließen lassen.
 - 3.2.3 Anspruch 6 definiert eine durch das Verfahren gemäß Anspruch 1 "hergestellte" Zusammensetzung. Dieser Wortlaut ist dahingehend auszulegen, dass durch das genannte Verfahren "herstellbare" Zusammensetzungen davon umfasst sind, da sich für die obligatorischen

technischen Merkmale der beanspruchten Zusammensetzung daraus kein Unterschied ergibt.

4. Hauptantrag - Klarheit (Artikel 84 EPÜ)

- 4.1 Im Wortlaut von Anspruch 7 des Hauptantrags, der auf Anspruch 8 der ursprünglichen Anmeldung und des erteilten Patents zurückgeht, wurde die Bedingung hinzugefügt, dass die hydrophilisierte Form des Wirkstoffs (I) durch das Verfahren gemäß Anspruch 1 herstellbar sein muss. Daher ist zu prüfen, ob durch diese Änderung ein Mangel an Klarheit im Vergleich zu dem erteilten Anspruch 8 des Streitpatents eingeführt wurde.
- 4.2 Anspruch 1, auf den in Anspruch 7 Bezug genommen wird, nennt zwei obligatorische Verfahrensschritte (a) und (b). In Schritt (a) von Anspruch 1 wird ein den Wirkstoff in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation, ausgeführt als Wirbelschichtgranulation, hergestellt. Der zweite Verfahrensschritt (b) wird völlig unspezifisch als Überführung des in Schritt (a) erhaltenen Granulats in eine pharmazeutische Zusammensetzung angegeben. Bei Verwendung des Verfahrens von Anspruch 1 würde die in Anspruch 7 definierte hydrophilisierte Form folglich im Granulationsschritt (a) hergestellt.
- 4.3 Die hydrophilisierte Form des Wirkstoffs gemäß Anspruch 7 muss damit erstens hydrophilisiert (also leichter benetzbar) sein, und zweitens muss sie aufgrund der Bedingung, dass sie durch ein Verfahren nach Anspruch 1 herstellbar ist, die zwangsläufig aus dem Verfahrensschritt (a) resultierenden technischen Merkmale aufweisen (s.o. Punkt 3.2 bis 3.2.2).

- 4.4 Dabei handelt es sich um vorwiegend strukturelle Merkmale, da in den betreffenden Ansprüchen keine Vorgaben zu bestimmten Inhaltsstoffen außer dem Wirkstoff gemacht werden (allenfalls wäre implizit ein geeigneter hydrophiler Hilfsstoff zur Oberflächenbehandlung des Wirkstoffs erforderlich). Die Patentinhaberin macht in diesem Zusammenhang geltend, die von ihr bei Wirbelschichtgranulaten festgestellte verbesserte Bioverfügbarkeit diene als Beleg für einen strukturellen Unterschied. Im Wortlaut von Anspruch 7 selbst wird die Bestimmung der Bioverfügbarkeit nicht erwähnt.
- 4.5 Es besteht kein Zweifel daran, dass alle festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen von hydrophilisiertem Rivaroxaban, bei denen die darin enthaltene hydrophilisierte Form des Wirkstoffs tatsächlich durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 hergestellt wurde, unter die Definition von Anspruch 7 fallen.
- 4.6 Ansonsten identische Zusammensetzungen, bei deren Herstellung der Wirkstoff aber nicht durch Wirbelschichtgranulation verarbeitet wurde, wären auf das Vorhandensein der erforderlichen technischen Merkmale (vgl. Punkt 4.3) zu prüfen. Um unter die Definition von Anspruch 7 zu fallen, müssen solche Zusammensetzungen somit im Hinblick auf die hydrophilisierte Form des Wirkstoffs alle strukturellen Merkmale aufweisen, die zwangsläufig aus einer Wirbelschichtgranulation resultieren. Der Anspruch selbst verlangt dazu nicht die Bestimmung der Bioverfügbarkeit. Falls je nach Herstellverfahren bereits optisch/mikroskopisch Unterschiede zu erkennen wären oder der Wirkstoff keine gesteigerte Benetzbarkeit (also keine Hydrophilisierung) aufweisen sollte, würde das genügen,

- um die Zusammensetzungen auch ohne Bestimmung der Bioverfügbarkeit vom Anspruchsumfang auszuschließen.
- 4.7 Der von der Patentinhaberin gewählte Vergleich der Bioverfügbarkeit als Beleg für einen strukturellen Unterschied mag aufwendig sein, führt aber nicht zur Unklarheit. Dem Fachmann sind geeignete Verfahren im Prinzip bekannt. Dass unterschiedlichen Verfahren existieren, ist nicht problematisch, solange für die Probe und die Vergleichsprobe dasselbe Verfahren verwendet wird.
- 4.8 Alle Vergleiche müssen dabei, um aussagekräftig zu sein, zwischen qualitativ und quantitativ identischen Zusammensetzungen geführt werden, die sich ausschließlich im Herstellungsverfahren der hydrophilisierten Form des Wirkstoffs unterscheiden. Das Argument der Einsprechenden, dass die Bioverfügbarkeit noch von weiteren Parametern (wie beispielsweise der Auswahl der Hilfsstoffe oder der Partikelgröße) beeinflusst werden könne, ist daher nicht stichhaltig, da diese Parameter bei einem korrekten Vergleich nicht variiert werden dürfen.
- 4.9 Aus diesen Gründen kommt die Kammer zu dem Ergebnis, dass die Änderung des Wortlauts von Anspruch 7 von "in hydrophilisierter Form" zu "in durch ein Verfahren nach Anspruch 1 herstellbarer hydrophilisierter Form" keinen zusätzlichen Mangel an Klarheit zur Folge hat (Artikel 84 EPÜ).
5. Hauptantrag - Ausführbarkeit (Artikel 100 b) EPÜ)
- 5.1 Die Einsprechende hat beanstandet, dass das Streitpatent nicht angebe, wie man mit anderen Herstellverfahren als der Wirbelschichtgranulation zu den in den Ansprüchen 6 und 7 definierten Zusammensetzungen gelangen könne.

Deshalb sei die angebliche Erfindung nicht hinreichend offenbart.

- 5.2 Die Offenbarung ist nach einschlägiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern im Prinzip ausreichend, wenn dem Fachmann ein gangbarer Weg zur Ausführung des beanspruchten Gegenstandes aufgezeigt wird.
- 5.3 Anspruch 7 verlangt, dass die beanspruchte Zusammensetzung den Wirkstoff in durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 herstellbarer hydrophilisierter Form enthält.
- 5.4 Anspruch 6 definiert eine durch das Verfahren gemäß Anspruch 1 "hergestellte" Zusammensetzung, entsprechend einer auf diese Art "herstellbaren" Zusammensetzung (vgl. Punkt 3.2.3).
- 5.5 Die in den Ansprüchen 6 und 7 des Hauptantrags definierten Erzeugnisse können demzufolge über die gesamte Anspruchsbreite mindestens mit Hilfe des Verfahrens gemäß Anspruch 1 hergestellt werden, das eine Wirbelschichtgranulation beinhaltet. Der Fachmann ist im Rahmen seines allgemeinen Fachwissens mit diesem Verfahren vertraut.
- 5.6 Daraus ergibt sich, dass der in den Ansprüchen 6 und 7 definierte Gegenstand so deutlich und vollständig offenbart ist, dass ein Fachmann ihn ausführen kann, womit der Einspruchsgrund unter Artikel 100 b) EPÜ der Aufrechterhaltung des Patents in der Fassung des jetzigen Hauptantrags nicht entgegensteht.
6. Hauptantrag - Neuheit (Artikel 100 a), 52(1), 54 EPÜ)
 - 6.1 Die verbleibenden Einwände der Einsprechenden zur mangelnden Neuheit betreffen nur die Ansprüche 6 und 7 im Vergleich mit der Offenbarung der Entgegenhaltung D2.

6.2 Beide Ansprüche betreffen feste orale pharmazeutische Darreichungsformen, die den Wirkstoff Rivaroxaban in hydrophilisierter Form enthalten und die über das Verfahren gemäß Anspruch 1 erhältlich sind, welches als Feuchtgranulation eine Wirbelschichtgranulation des Wirkstoffs beinhaltet.

Die Herstellbarkeit über Schritt (b) des Verfahrens ist in Anspruch 7 impliziert, da die nach Schritt (a) herstellbare hydrophilisierte Form des Wirkstoffs gemäß Anspruch 7 schließlich in einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegen soll.

Weiter erscheint es bei Betrachtung von Anspruch 7 wirklichkeitsfremd, eine durch Wirbelschichtgranulation herstellbare hydrophilisierte Form des Wirkstoffs als ein von dem auf diese Weise herstellbaren Granulat separates oder separierbares Merkmal zu betrachten.

Auf Grund dieser Erwägungen sieht die Kammer daher letztendlich keinen Unterschied zwischen dem Umfang von Anspruch 6 und Anspruch 7.

Die Kammer ist weiter der Auffassung, dass der Fachmann die Ansprüche 1, 6 und 7 dahingehend verstehen würde, dass die feste pharmazeutische Zusammensetzung ein Granulat enthält, da es technisch nicht sinnvoll wäre, mit einem gewissen Aufwand eine Granulation durchzuführen, um eine gewünschte Eigenschaft des Wirkstoffs zu erzielen, wenn das Granulat nicht im Endprodukt erhalten bleiben soll. Dieses Granulat muss strukturell einem Granulat entsprechen, das durch Wirbelschichtgranulation erhältlich ist, und den Wirkstoff in hydrophilisierter Form enthalten.

6.3 Anspruch 9 der Entgegenhaltung D2 ist auf Arzneimittel gerichtet, die mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 von D2 enthalten, wobei Anspruch 7

eine Liste von Substanzen, nämlich Rivaroxaban, dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs definiert (vgl. entsprechend in der Beschreibung von D2 die Textpassagen auf Seite 47, Absatz 1 und Seite 17, Zeilen 10 bis 14). In der Beschreibung (vgl. D2: Seite 47, letzter Absatz) wird angegeben, die entsprechenden Wirkstoffe könnten "in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen".

6.4 Um innerhalb der technischen Lehre von D2 zu dem in den Ansprüchen 6 und 7 des Hauptantrags definierten Gegenstand zu gelangen, wäre die Wahl von Rivaroxaban als Wirkstoff mit der Auswahl einer festen Dosierungsform zu kombinieren, die die anspruchsgemäß erforderlichen technischen Merkmale aufweist (vgl. Punkt 6.2).

6.4.1 Tabletten, Pillen und Dragees erfüllen diese Bedingung schon deshalb nicht, da sie nicht zwangsläufig ein Granulat oder eine hydrophilisierte Form des Wirkstoffs enthalten müssen.

Das von der Einsprechenden angeführte, in E46 beschriebene Experiment, bei welchem der Wasser-Kontaktwinkel einer Tablette aus reinem Rivaroxaban (Probe 1) mit dem einer direktverpressten Tablette gemäß Beispiel 5.1 des Streitpatents (Probe 2, mit 12% Wirkstoff) verglichen wurde, hat in diesem Zusammenhang keine Relevanz, da Probe 2 überwiegend aus Hilfsstoffen besteht, deren Eigenschaften dementsprechend den Kontaktwinkel bestimmen. Somit erscheint der durchgeführte Vergleich von vornherein ungeeignet, um Erkenntnisse über eine mögliche Hydrophilisierung des Wirkstoffs zu erhalten. E46 entspricht auch nicht dem in D5 beschriebenen Vergleich, wo reiner Wirkstoff (Hexobarbital im Fall von D5) sowohl mit Wirkstoff

verglichen wurde, der mit geringen Anteilen von hydrophilem Bindemittel beschichtet war, als auch mit einer physikalischen Mischung dieser beiden Komponenten (D5 Seite 937, Absätze 6 bis 7).

- 6.4.2 Auch bei Auswahl von Granulaten als Dosierungsform sind die anspruchsgemäßen Merkmale nicht zwangsläufig vorhanden, da es viele denkbare Varianten von Granulationsverfahren gibt und nicht nur die Feuchtgranulation in Frage kommt. Bekanntermaßen kann bei verschiedenen Verfahren die Bindung zwischen den zu granulierenden Pulverpartikeln auf unterschiedliche Weise erreicht werden (so beispielsweise bei der Trockengranulation durch mechanischen Druck, bei der Feuchtgranulation durch Anlösen und Bildung von Kristallbrücken oder durch Bildung von Brücken aus polymerem Bindemittel), was zu strukturellen Unterschieden führen würde. Jedenfalls liegt kein konkreter Beweis dafür vor, dass jedes im vorliegenden Fall denkbare Granulat gemäß D2 strukturell einem Wirbelschichtgranulat entsprechen und den Wirkstoff in einer durch Wirbelschichtgranulation erhältlichen hydrophilisierten Form enthalten würde.
- 6.5 Somit kommt die Kammer zu dem Ergebnis, dass die in den Ansprüchen 6 und 7 des vorliegenden Hauptantrags definierte Merkmalskombination in der Entgegenhaltung D2 nicht unmittelbar und eindeutig offenbart ist, womit die Neuheit gegenüber D2 anerkannt werden kann.
- 6.6 Da ein Wirbelschichtverfahren gemäß Anspruch 1 nicht in der Entgegenhaltung D2 beschrieben ist, die unabhängigen Ansprüche 18 und 19 sich explizit auf die Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 6 oder 7 beziehen und es sich bei den restlichen Ansprüchen um abhängige Ansprüche handelt, besteht auf der Grundlage von D2

kein Anlass für Einwände unter Artikel 54 EPÜ gegenüber den anderen Ansprüchen des Hauptantrags.

7. Hauptantrag - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 100 a), 52(1), 56 EPÜ)

Nächstliegender Stand der Technik

- 7.1 Die Parteien stimmen darin überein, dass die Entgeghaltung D2 nächstliegender Stand der Technik ist. Die Kammer hat keinen Anlass, einen anderen Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zu wählen.

- 7.2 D2 betrifft spezielle Oxazolidinon-Derivate der allgemeinen Formel (I) und deren Darstellung (D2: Anspruch 1, 8), darunter bevorzugt Rivaroxaban sowie dessen Salze und Hydrate (D2: Anspruch 7; Beispiel 44; Seite 17, Zeilen 10 bis 14). Die Oxazolidinon-Derivate von D2 wirken insbesondere als Antikoagulantien und können zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden (D2: Seite 45, Zeile 17 bis Seite 46, Zeile 30 sowie Ansprüche 10 bis 14).

Weiterhin werden auch pharmazeutische Zusammensetzungen offenbart, die mindestens eine erfindungsgemäße Oxazolidinon-Verbindung zusammen mit einem oder mehreren Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten (D2: Seite 47, Zeilen 1 bis 5 sowie Anspruch 9), insbesondere Rivaroxaban oder dessen Salze, Hydrate oder Prodrugs (D2: Ansprüche 9 und 7). Dabei kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, so die orale und die intravenöse Applikation, wobei übliche Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen als mögliche Darreichungsformen genannt werden (D2: Seite 47,

Zeilen 19 ff). Zur Herstellung wird lediglich erwähnt, dass die Formulierungen beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen hergestellt werden (D2: Seite 48: Zeilen 16 bis 20), was nicht auf ein spezifisches bevorzugtes Verfahren hindeutet. "In bekannter Weise" hergestellte Granulate oder Tabletten werden als mögliche "übliche" Darreichungsform erwähnt (D2: Seite 47, Zeilen 28 bis 31).

Technische Aufgabe und Lösung

- 7.3 Der Gegenstand von Anspruch 1 des Hauptantrags unterscheidet sich hiervon durch die Wahl eines Herstellungsverfahrens, das eine Feuchtgranulation in Form einer Wirbelschichtgranulation beinhaltet. In dem so erhaltenen Granulat soll der Wirkstoff in hydrophilisierter Form vorliegen.
- 7.4 Die Bioverfügbarkeit, also das Ausmaß der Verfügbarkeit eines applizierten Wirkstoffs am Wirkort bzw. im Plasma, kann sowohl durch die Wirkstoff-Freisetzung aus der festen Dosierungsform als auch durch die Absorption (Wirkstoffresorption durch den Organismus) beeinflusst werden (vgl. D10, Seite 154).
- 7.5 Die angebliche technische Wirkung, die laut Patentinhaberin durch das anspruchsgemäße Verfahren erzielt wird, ist (bei gleichbleibender Wirkstoff-Freisetzung) eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufgrund verbesserter Resorption. Die Einsprechende sieht die tatsächlich erzielte Wirkung dagegen in einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit, die auf eine bessere Wirkstoff-Freisetzung zurückgeht.
- 7.6 Zum Beleg einer Verbesserung der Resorption gegenüber Formen mit bereits guter Freisetzung führt die Patentinhaberin Daten aus verschiedenen Testreihen an:

- 7.6.1 Laut Streitpatent, Beispiel 5 (Absätze [0041] bis [0046]) wurden unlackierte Tabletten mit 10 mg Rivaroxaban und Hilfsstoffen, einschließlich Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Bindemittel und Natriumlaurylsulfat (NLS) als Netzmittel, hergestellt, und zwar in identischer Zusammensetzung einmal durch Direktverpressung der Inhaltsstoffe (Tablette A) und einmal unter Verwendung eines Granulats aus Wirbelschichtgranulation (Tablette B), wobei als Granulierflüssigkeit eine Suspension von mikronisiertem Rivaroxaban in einer wässrigen Lösung von HPMC und NLS diente. Die Zerfallszeit in Wasser, die *in-vitro*-Freisetzung (USP Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4,5 + 0,5% NLS, 75 UpM) und die Bioverfügbarkeit (mittels einer Crossover-Studie an drei Hunden) wurden bestimmt. Als Ergebnis wird festgestellt, dass trotz langsameren Zerfalls und annähernd gleicher *in-vitro*-Freisetzung die mit dem Granulat hergestellte Tablette B Vorteile bei der Resorption und damit eine um ca. 35% gesteigerte Bioverfügbarkeit aufweist, was auf die Hydrophilisierung des Wirkstoffs bei Tablette B zurückgeführt wird.
- 7.6.2 Zusätzlich wurden gemäß D21 an Beispiel 5 des Streitpatents angelehnte Formulierungen mit 15 mg Rivaroxaban und mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) statt HPMC als hydrophilem Bindemittel hergestellt, und zwar eine direkttablettierte Form ohne NLS und zwei über Wirbelschichtgranulierung hergestellte Formen mit bzw. ohne NLS. Es wird berichtet, dass bei etwa gleicher *in-vitro*-Freisetzung aller drei Formulierungen von mindestens 90% in 15 Minuten die mit Wirbelschichtgranulierung hergestellten Tabletten Vorteile bei der Resorption mit einer gegenüber der direkttablettierten Form um 37% bis 39% gesteigerte Bioverfügbarkeit im Hunderversuch (an vier Hunden) aufwiesen. Die Patentinhaberin sieht in diesen Resultaten den Beleg dafür,

dass die gewünschte Steigerung der Resorption unabhängig von der Wahl des Bindemittels oder vom Zusatz eines Netzmittels (NLS) erreicht wird.

- 7.6.3 Laut Testbericht P48 wurden Tabletten mit 10 mg Rivaroxaban mit der in Beispiel 5 des Streitpatents angegebenen Zusammensetzung einmal durch Direkttablettierung (Tablette DT) und einmal unter Verwendung eines mit Mischergranulation erzeugten Granulats (Tablette MGT) hergestellt, wobei als Granulierflüssigkeit eine Suspension von mikronisiertem Rivaroxaban in einer wässrigen Lösung von HPMC und NLS diente. Bei einer schnellen *in-vitro*-Freisetzung beider Formulierungen (um 90% in 15 Minuten) zeigte die Bioverfügbarkeit der an sechs Hunden crossover getesteten Formulierungen keine signifikanten Unterschiede.
- 7.7 Laut der Einsprechenden stellt bei schwerlöslichen Wirkstoffen der BCS-Klasse II (geringe Löslichkeit bei guter Permeabilität) wie Rivaroxaban die Wirkstoff-Freisetzung bekanntermaßen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die erzielbare Bioverfügbarkeit dar. Die von der Patentinhaberin im Streitpatent gelieferten Daten für die *in-vitro*-Freisetzung seien nicht überzeugend, da der Zusatz von NLS als Netzmittel in dem verwendeten Medium durch Benetzung der Partikel die tatsächlich bestehenden Unterschiede bei der Freisetzung verschleierte. Das verwendete Medium reproduziere zudem nicht den physiologischen pH-Wert im Magen. Die mit E42 und E43 präsentierten Versuche der Einsprechenden zeigten dagegen Unterschiede in der Wirkstoff-Freisetzung zwischen Tablette A und Tablette B des Streitpatents bei Verwendung von verdünnter Salzsäure mit pH = 1,2 ohne Zusatz von NLS (E43), aber nicht bei Verwendung des gemäß Streitpatent für die *in-vitro*-

Freisetzungsversuche verwendeten Mediums (E42), was beweise, dass dieses Medium (mit Acetatpuffer pH = 4,5 und Zusatz von 0.5% NLS) nicht diskriminierend zwischen gut und schlecht löslichen Formulierungen wirke.

- 7.8 Die zusätzlichen Freisetzungsversuche der Patentinhaberin, die in P44 und P46 dargestellt sind, sollen auf diese Einwände eingehen. Die Patentinhaberin hat in ihrer Argumentation darauf hingewiesen, dass ein Freisetzungsmedium ohne Tensid nicht den normalen physiologischen Bedingungen entspreche, da im Magen-Darm-Trakt Netzmittel wie Gallensalze und Lecithin vorhanden seien. Nach üblichen Standards solle bei schwerlöslichen Wirkstoffen das Medium mit Netzmitteln so eingestellt werden, dass ein Bereich von 10 bis 30% der Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs erreicht werde. Der pH-Wert von 4,5 sei gewählt worden, um Analysenfehler infolge einer leichten Instabilität von Rivaroxaban bei pH 1 oder 2 zu vermeiden (vgl. die Erklärung P45 des Erfinders).

- 7.8.1 P44 vergleicht erneut Tabletten entsprechend Tablette A und B aus Beispiel 5 des Streitpatents.

Bei einer Untersuchung von mit Wirbelschichtgranulat hergestellten Tabletten B war im pH-Bereich von 1 bis 8 sowie bei Vergleich von 0,2% und 0,5% NLS-Zusatz in Acetatpuffer (pH = 4,5) jeweils kein Unterschied im Freisetzungsprofil feststellbar (P44: Ziffer 1 und 2).

Bei Wahl unterschiedlicher Medien (jeweils Acetatpuffer mit pH = 4,5 und 0,5% NLS oder 0,2% NLS oder ohne NLS) war nach Aussage von P44 unter Berücksichtigung normaler Chargenvariabilität jeweils kein signifikanter Unterschied bei der Freisetzung zwischen den Tabletten-typen A und B feststellbar, wobei erwartungsgemäß ohne NLS die Löslichkeit des Wirkstoffs in dem Medium

begrenzt war und nur ein insgesamt niedrigeres Plateau erreicht wurde (P44: Ziffer 3).

- 7.8.2 P46 berichtet über Versuche mit sogenannten "biorelevanten Freisetzungsmedien" zur Simulation des nüchternen Magens (fasted state simulated gastric fluid, FaSSGF pH 1,6) und des nüchternen oberen Dünndarms (fasted state simulated small intestine fluid, FaSSIF pH 6,5), die jeweils in An- und Abwesenheit von oberflächenaktiven Substanzen (Natriumtaurocholat/Lecithin) durchgeführt wurden. Bei diesen Versuchen wurden nach Aussage der Patentinhaberin (vgl. Expertengutachten P47) ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Tablettentypen A und B festgestellt, die über die Chargenvariabilität hinausgehen.
- 7.9 Die Einsprechende war der Auffassung, 10% Chargenvariabilität wie von der Patentinhaberin angegeben sei bereits ein sehr hoher Wert; zudem sei die Abweichung bei Vergleich einzelner Chargen der Tablettentypen A und B durchaus höher; die Messung an mehreren Chargen verschleierte lediglich die Unterschiede, die sich bei Weglassen eines Netzmittels zudem noch vergrößerten (vgl. P44: Ziffer 3.1 bis 3.3).
- 7.10 Die Kammer ist bei Berücksichtigung der vorgelegten Vergleichsversuche und Argumente zu der Auffassung gelangt, dass die von der Patentinhaberin vorgelegten Daten (vgl. Punkt 7.6, 7.8) dafür sprechen, dass die *in-vitro*-Freisetzung der untersuchten Dosierungsformen in allen Fällen gut ist und die mit Wirbelschichtgranulat hergestellten Tabletten in dieser Hinsicht nicht signifikant besser abschneiden. Die von der Einsprechenden vorgelegten Testdaten und Argumente konnten daran keine ausreichenden Zweifel wecken.

- 7.10.1 Insbesondere hat sich nicht bestätigt, dass die Patentinhaberin ursprünglich ein zur Feststellung von Unterschieden ungeeignetes Freisetzungsmittel gewählt hätte. Die in P44 und insbesondere P46 wiedergegebenen Tests zeigen vielmehr, dass auch bei Variation des pH-Werts und der Netzmittelkonzentration keine signifikanten Unterschiede zwischen den direktverpressten und den mit Granulat hergestellten Tabletten auftreten, wobei auch die Freisetzung in An- und Abwesenheit von Netzmittel annähernd gleich verläuft.
- 7.10.2 Die Messung an mehreren Chargen illustriert dabei die Chargenvariabilität. Das Herausgreifen bestimmter Chargen, beispielsweise die Gegenüberstellung der direkttablettierte Probe mit der schlechtesten Freisetzung und der mit Wirbelschichtgranulat erhaltenen Probe mit der besten Freisetzung, wäre dabei als willkürlich und nicht gerechtfertigt im Sinne eines korrekten Vergleichs anzusehen.
- 7.10.3 Zur Chargenvariabilität hat die Patentinhaberin darauf hingewiesen, dass es bereits eine erlaubte Schwankungsbreite für den Wirkstoffgehalt gibt. Weitere Parameter, die auf die normale Chargenvariabilität Einfluss haben können, sind u.a. Schwankungen bei der Tablettierung (zum Beispiel beim Pressdruck) sowie die Variabilität der Analysemethoden. Aufgrund dessen akzeptiert die Kammer die Darstellung der Patentinhaberin, wonach ein Schwankungsbereich von bis zu 10% bei Freisetzungsversuchen unterschiedlicher Chargen in Fachkreisen allgemein anerkannt ist (vgl. D62 - Erklärung des Erfinders).
- 7.10.4 Die Expertin der Patentinhaberin zur pharmazeutischen Technologie erläutert in ihrer Stellungnahme P47, dass die im Testbericht E43 der Einsprechenden gezeigten Unterschiede zwischen den Tablettenarten kaum über die

in P46 festgestellten Chargenunterschiede hinausgehen. Bei Berücksichtigung einer Chargenvariabilität in der *in-vitro*-Freisetzung lassen sich die Unterschiede deshalb nicht eindeutig auf das Herstellungsverfahren zurückführen.

Somit sind die Daten aus E43 ungeachtet der Frage, ob verdünnte Salzsäure ohne Zusatz von Netzmittel prinzipiell als Medium für den Freisetzungstest geeignet ist, nicht ausreichend, um die Ergebnisse der Patentinhaberin zur *in-vitro*-Freisetzung zu widerlegen.

- 7.10.5 Weiter hat die Kammer keinen konkreten Anlass zu der Annahme, dass bei den mit dem beanspruchten Verfahren hergestellten Zusammensetzungen eine gute *in-vitro*-Freisetzung nur mit HPMC als Bindemittel erzielt würde. Laut D21 wurde PVP als ein alternatives hydrophiles Bindemittel mit gleichem Ergebnis wie HPMC eingesetzt. Gegenversuche mit weiteren Hilfsstoffen unter Verwendung einer anspruchsgemäßen Wirbelschichtgranulation liegen im Verfahren nicht vor.
- 7.11 Geht man infolgedessen also davon aus, dass es keine Unterschiede bei der *in-vitro*-Freisetzung gibt (vgl. Punkt 7.10), ist die technische Aufgabe ausgehend von der technischen Lehre der Entgegenhaltung D2 in der Bereitstellung von festen oralen Dosierungsformen von Rivaroxaban mit verbesserter Resorption zu sehen.
- 7.12 Diese Aufgabe soll durch die Anwendung des Herstellverfahrens gemäß Anspruch 1 gelöst werden, bei welchem ein den Wirkstoff in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation in Form einer Wirbelschichtgranulation erzeugt wird.
- 7.13 Sowohl die mit dem beanspruchten Verfahren hergestellten Tabletten, die den hydrophilisierten Wirkstoff im

Wirbelschichtgranulat enthalten, als auch mit Mischergranulat hergestellte Tabletten zeigen die gleiche *in-vitro*-Freisetzung wie direktverpresste Tabletten. Die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten weisen dabei als einzige eine gesteigerte Bioverfügbarkeit auf, was auf eine Verbesserung der Resorption aufgrund der gewählten Granulationsmethode schließen lässt (vgl. Punkt 7.6 sowie Beispiel 5 des Streitpatents, D21 und P48).

- 7.14 Die Einsprechende hat allerdings die von der Patentinhaberin zur Bioverfügbarkeit berichteten Resultate bestritten. Es sei nicht gezeigt worden, dass die in Punkt 7.11 genannte technische Aufgabe tatsächlich durch das beanspruchte Verfahren gelöst werde. Vielmehr seien die von der Patentinhaberin gemäß Beispiel 5 des Streitpatents, D21 und P48 zur Bioverfügbarkeit ermittelten Resultate aufgrund der unzureichenden Anzahl von Probanden bei hoher Variabilität der Ergebnisse gar nicht aussagekräftig. Mindestens aber sei die behauptete Verbesserung der Resorption nicht über die gesamte Anspruchsbreite belegt worden, sondern allenfalls für Wirkstoffmengen im Bereich von 10 mg bis 15 mg und ohne Variation möglicher Einflussfaktoren in Form von Hilfsstoffen und Verfahrensparametern. Der Vergleich mit dem nächstliegenden Stand der Technik D2 sei ohnehin nicht korrekt durchgeführt worden, da auch die Vergleichsproben der Patentinhaberin mikronisiertes und damit von vornherein in seiner Löslichkeit verbessertes Rivaroxaban enthielten, während in D2 keine Mikronisierung des Wirkstoffs offenbart sei.
- 7.15 Die Kammer kann sich der Argumentation der Einsprechenden aus den folgenden Gründen nicht anschließen:

7.15.1 Nachdem die Einsprechende im bisherigen Verfahren durchweg von einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit ausgegangen war, zweifelte sie in der mündlichen Verhandlung vor der Beschwerdekammer in Änderung ihres Vorbringens erstmals die Aussagekraft der Bioverfügbarkeitsstudien der Patentinhaberin an. Aus dem Lehrbuch D68, das von beiden Parteien zur Stützung ihrer Argumentation herangezogen wurde, lässt sich im Hinblick auf die benötigte Zahl von Probanden nicht unmittelbar eine allgemeingültige Antwort entnehmen, da dort in Punkt 5.4.1 (im Kontext von Humanuntersuchungen) von 16 Probanden, andererseits aber auch von gegebenenfalls vier Probanden die Rede ist. Am Tag der mündlichen Verhandlung wurde somit seitens der Einsprechenden erstmals ein neuer Aspekt eingebracht, der weitere Fragen aufwirft, die im Rahmen der mündlichen Verhandlung nicht abschließend hätten geklärt werden können. Aus diesem Grund hat die Kammer diese Argumentationslinie nicht in ihrer Entscheidung berücksichtigt (Artikel 13(3) VOBK).

7.15.2 Bezüglich der Wirkstoffmenge hat die Einsprechende argumentiert, die Versuche der Patentinhaberin stützten nur einen begrenzten Konzentrationsbereich, während der vorliegende Anspruch 1 keinen Konzentrationsbereich für den Wirkstoff festlege und laut Absatz [0029] des Streitpatents die Dosierung vorzugsweise 1 bis 100 mg betragen solle. Aus dem von der Patentinhaberin zitierten Dokument D69 sei zu entnehmen, dass die Bioverfügbarkeit bei höher dosierten Tabletten (20 mg im Vergleich zu 5 mg) absinke, so dass die technische Aufgabe nicht über den gesamten Bereich des Anspruchs gelöst sein könne.

Die Kammer stellt fest, dass D69 aufgrund von mit menschlichen Probanden erhaltenen Ergebnissen angibt, dass bei höherer Wirkstoffdosierung im nüchternen

Zustand die Bioverfügbarkeit abnimmt, was durch Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit aber wieder ausgeglichen werden kann (sogenannter "Food-Effekt"). In D69 wird nicht mitgeteilt, in welcher Form der Wirkstoff eingesetzt wurde. Unmittelbare Rückschlüsse auf die Resorption des hydrophilisierten Wirkstoffs ergeben sich aus D69 nicht. Im Verfahren wurden keine Gegenversuche zu den Bioverfügbarkeitsstudien der Patentinhaberin vorgelegt, die glaubhaft zeigen könnten, dass die behauptete Wirkung bei bestimmten Wirkstoffkonzentrationen nicht erzielt würde.

- 7.15.3 Die Einsprechende hat auch geltend gemacht, der Wortlaut von Anspruch 1 schließe nicht aus, dass die Hilfsstoffe und Verfahrensparameter so eingestellt werden könnten, dass die resultierende Formulierung keine gute Freisetzung mehr aufweise, was sich ungünstig auf die Bioverfügbarkeit auswirken könne.

Die Kammer ist der Auffassung, dass dies von vornherein keine realistische Annahme darstellt, da der Fachmann generell bemüht und routinemäßig auch in der Lage wäre, die wünschenswerte maximale in-vitro-Freisetzung einzustellen. Zudem müssten bei einem korrekten Vergleich zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit und Resorption die Vergleichsprobe und die erfindungsgemäße Probe die gleichen Hilfsstoffe enthalten, so dass ein unerwünschter Einfluss der Hilfsstoffe auf die Freisetzung (und damit ggf. auf die Bioverfügbarkeit) sich ebenso auf die Vergleichsprobe auswirken würde. Weiter existiert auch kein Beleg dafür, dass mit der Wirbelschichtgranulation bei Wahl bestimmter Verfahrensparameter die gewünschte Wirkung nicht erzielt würde. Eine absichtliche Wahl voraussichtlich ungeeigneter Verfahrensparameter wäre ebenfalls nicht als realistische Möglichkeit zur Ausführung des Verfahrens einzustufen.

- 7.15.4 Eine Mikronisierung von Wirkstoffen, die normalerweise zur Verbesserung der Homogenität und des Dispergier- und Lösungsverhaltens dient, kann als gängige Routinemaßnahme des Fachmanns angesehen werden, der eine feste pharmazeutische Formulierung herstellt. Speziell bei schwerlöslichen Wirkstoffen empfiehlt sich bekanntermaßen eine Zerkleinerung. Somit ist die Verwendung von mikronisiertem Wirkstoff repräsentativ für die Lehre der Entgegenhaltung D2, wenn diese mit üblichem allgemeinem Fachwissen umgesetzt wird. Da der mikronisierte Wirkstoff sowohl in den Vergleichsproben als auch in den erfindungsgemäßen Proben eingesetzt wurde, ergibt sich auch kein Einfluss auf den durchgeführten Vergleich. Es ist lediglich zu erwarten, dass durch große und inhomogene Korngrößen bedingte Abweichungen vermieden werden.
- 7.16 Die Kammer stellt aufgrund dieser Erwägungen fest, dass die bereits durch die Einspruchsabteilung anerkannte technische Wirkung, nämlich die Verbesserung der Wirkstoffresorption aufgrund der Hydrophilisierung von Rivaroxaban mittels Wirbelschichtgranulation, im Beschwerdeverfahren letztendlich nicht widerlegt wurde und somit die obengenannte technische Aufgabe (vgl. Punkt 7.11) als gelöst anzusehen ist.
- 7.17 Diese technische Wirkung wird auch im Streitpatent (Absatz [0008] und Absatz [0046]) und den entsprechenden Passagen in der ursprünglichen Fassung der Anmeldung (Seite 2, Zeilen 7 bis 11; Seite 12, Zeilen 3 bis 8) genannt, wo nicht nur von einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit, sondern speziell auch von einer Verbesserung der Absorption (= Resorption) die Rede ist. Der von der Einsprechenden vertretenen Auffassung, wonach die Patentinhaberin die Aufgabenstellung gewechselt habe, ohne dass sich dafür eine Grundlage in

den ursprünglichen Unterlagen biete, kann die Kammer damit nicht folgen.

Naheliegen der Lösung

- 7.18 Die vollständige Freisetzung eines Wirkstoffs aus einem Arzneimittel ist eine Voraussetzung für dessen gute Bioverfügbarkeit, so dass die Freisetzung kein limitierender Faktor sein darf. Bei bereits schneller und vollständiger Freisetzung würde der Fachmann sich aber nicht veranlasst sehen, noch zusätzliche Maßnahmen zur Verbesserung der *in-vitro*-Freisetzung zu treffen.
- 7.19 Aus dem Stand der Technik war bekannt, dass eine Feuchtgranulation die Benetzbarkeit/Hydrophilisierung und damit die Freisetzung von hydrophoben, an sich schlecht löslichen Wirkstoffen verbessern kann (D3: Seite 115, Zeilen 1 bis 2, E38: Tabelle 1). Andererseits gibt es auch Hinweise darauf, dass unter Umständen die Wirkstoff-Freisetzung aus einem durch Feuchtgranulation erzeugten Granulat behindert sein kann (vgl. D28: Seite 202, Tabelle 1; D29: Seite 254, Tabelle 4/4), weshalb laut der Entgegenhaltung D5 hydrophilisierte, aber nicht agglomerierte (bzw. granuliert) Pulverpartikel hergestellt werden sollen (D5: Seite 935, linke Spalte bis erster unvollständiger Absatz der rechten Spalte). Weiter war bekannt, dass aufgrund der bei einer Mischergranulation möglichen höheren Verdichtung des Granulats eine Wirbelschichtgranulation gegenüber einer Mischergranulation Vorteile bezüglich der Wirkstoff-Freisetzung aufweisen kann, was sich auf die Bioverfügbarkeit auswirken kann (D35: Seiten 220, 221, Abb. 7.39 zusammen mit E40: Seite 265, Spalte 2 und Abbildung 7; E41: Spalte 1, Zeilen 19 bis 24 und Spalte 5, Zeilen 48 bis 55; E39: Seite 733, Spalte 2, Übergang zu Seite 734, Spalte 1). Während somit die

Wirkstoff-Freisetzung im Stand der Technik abgehandelt wird, stellt keine dieser Veröffentlichungen einen Zusammenhang zwischen der Granulationstechnik und der Resorption des Wirkstoffs her.

- 7.20 Im vorliegenden Fall wurde gezeigt, dass mit direkt-verpressten Tabletten oder Mischergranulaten bereits eine günstige *in-vitro*-Freisetzung erreicht wird, wobei nach üblichen Kriterien eine Freisetzung von über 85% in 15 Minuten als sehr schnell gilt. Somit würde es der Fachmann zur Lösung der obengenannten technischen Aufgabe nicht in Erwägung ziehen, die Freisetzung durch dafür geläufige Maßnahmen zu verbessern, sondern er würde nach einem Weg suchen, die Bioverfügbarkeit über andere Einflussmechanismen, wie insbesondere die Wirkstoffresorption, weiter zu verbessern.
- 7.21 Die Entgegenhaltung D2 selbst legt zu diesem Zweck die Wirbelschichtgranulation nicht nahe. Auch im weiteren im Verfahren genannten Stand der Technik wird kein Zusammenhang zwischen der gewählten Granulierungsmethode und der Resorption des Wirkstoffs hergestellt.
- 7.22 Das Argument der Einsprechenden, aus dem Stand der Technik sei bereits bekannt gewesen, dass der Einsatz von hydrophilen Bindemitteln und von Netzmitteln die Wirkstoffresorption verbessern könne, greift an dieser Stelle nicht. Wie bereits festgestellt, ist das Unterscheidungsmerkmal im Vergleich mit D2 die Wirbelschichtgranulation, die in der Regel mit der Verwendung von hydrophilem Bindemittel einhergeht. Die Verwendung von Netzmittel ist kein obligatorisches Anspruchsmerkmal und folglich zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit nicht relevant. Die technische Wirkung der Wirbelschichtgranulation ist eine bessere Wirkstoffresorption unabhängig von der *in-vitro*-Freisetzung. Die von der Einsprechenden angeführten

Dokumente D4, D14c und E47 haben in diesem Kontext keine besondere Relevanz und weisen jedenfalls nicht auf die Lösung der technischen Aufgabe hin:

- D4 enthält keine technische Lehre betreffend die Wirkstoffresorption und offenbart zwar eine Wirbelschicht-Trocknung (D4: Spalte 5, Zeilen 52 bis 67), aber keine Wirbelschichtgranulation;
- D14c befasst sich mit polymorphen Wirkstoff-Formen und stellt nur in der Einleitung einen sehr allgemeinen Bezug zwischen Benetzbarkeit und Resorption her;
- E47 betrifft ein Verfahren, bei welchem Pellets mit einer Suspension enthaltend einen fungiziden Triazol-Wirkstoff und Bindemittel beschichtet werden (E47: Beispiel 1 und 2) und in eine Kapsel verfüllt werden. Gegenüber einer Kapsel, die lediglich die Wirkstoff-/Hilfsstoffzusammensetzung als solche enthält, zeigt der Wirkstoff aus den Beispielen 1 und 2 in einer Hundestudie eine erhöhte Bioverfügbarkeit (E47: Seite 12). Die Wirkstoffresorption und *in-vitro*-Freisetzung werden nicht gesondert besprochen. Da sowohl das Verfahren als auch der Wirkstoff sich von denen des Streitpatents unterscheiden und da keine Erkenntnisse über die Wirkstoffresorption vermittelt werden, kann E47 keine Relevanz für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit von Anspruch 1 zugesprochen werden.

7.23 Aufgrund der obenstehenden Erwägungen ist es als überraschend anzusehen, dass der Einsatz einer Wirbelschichtgranulation zu einer verbesserten Wirkstoffresorption aus der auf diese Art hergestellten Zusammensetzung führt. Das in Anspruch 1 definierte Verfahren war damit nicht durch den Stand der Technik nahegelegt und beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 56 EPÜ.

7.24 Die in den Erzeugnisansprüchen 6 und 7 definierten Zusammensetzungen, die durch das Verfahren gemäß Anspruch 1 herstellbar sind, weisen obligatorisch die technischen Merkmale und die daraus resultierenden Eigenschaften auf, die sich aus diesem Verfahren zwangsläufig ergeben würden. Dementsprechend müssen die beanspruchten Zusammensetzungen auch die obengenannte verbesserte Wirkstoffresorption zeigen. Aufgrund dieser technischen Wirkung sind sie ebenfalls als erfinderisch anzusehen. Gleiches gilt für die Verwendungsansprüche 18 und 19, da diese sich auf die Zusammensetzungen aus den Ansprüchen 6 und 7 beziehen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde der Einsprechenden wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:



S. Fabiani

J. Riolo

Entscheidung elektronisch als authentisch bestätigt