

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) [] Veröffentlichung im Abl.
(B) [X] An Vorsitzende und Mitglieder
(C) [] An Vorsitzende

E N T S C H E I D U N G
vom 22. Mai 1996

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0426/94 - 3.3.2
Anmeldenummer: 84115965.0
Veröffentlichungsnummer: 0149197
IPC: A61K 9/18
Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Pharmazeutische Präparate von in Wasser schwerlöslichen oder instabilen Arzneistoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung

Patentinhaber:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

Einsprechender:

WACKER-CHEMIE GmbH

Stichwort:

Pharmazeutische Präparate/JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56, 123(2)

Schlagwort:

"Reformatio in peius (nein) - Patentinhaberin einzige Beschwerdeführerin bei Aufrechterhaltung des Patents in geändertem Umfang"

"Änderungen (ja) - Disclaimer"

"Neuheit (ja) - Disclaimer"

"Entscheidung in der mündlichen Verhandlung bei Abwesenheit der Beschwerdegegnerin - keine geänderte Sachlage"

Zitierte Entscheidungen:

G 0004/92, G 0009/92, T 0433/86

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0426/94 - 3.3.2

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2
vom 22. Mai 1996

Beschwerdeführer:
(Patentinhaber)

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Turnhoutsebaan 30
B-2340 Beerse (BE)

Vertreter:

UEXKÜLL & STOLBERG
Patentanwälte
Beselerstraße 4
D-22607 Hamburg (DE)

Beschwerdegegner:
(Einsprechender)

WACKER-CHEMIE GmbH
Hanns-Seidel-Platz 4
D-81737 München (DE)

Vertreter:

-

Angefochtene Entscheidung:

Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung
des Europäischen Patentamts über die
Aufrechterhaltung des europäischen Patents
Nr. 0 149 197 in geändertem Umfang, zur Post
gegeben am 24. März 1994.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: P. A. M. Lançon
Mitglieder: U. Oswald
J. Van Moer

Sachverhalt und Anträge

- I. Auf die europäische Patentanmeldung 84 115 965.0 ist das europäische Patent Nr. 0 149 197 auf der Grundlage von vierzehn Ansprüchen erteilt worden.
- II. Gegen die Patenterteilung legte die Beschwerdegegnerin (Einsprechende) mit Bezug auf Artikel 100 a) und b) EPÜ Einspruch ein, bestritt die Anerkennung des Prioritätsanspruches unter Artikel 88 (3) EPÜ und bezog sich auf eine Vielzahl von Dokumenten, von denen lediglich folgende für das weitere Verfahren von Bedeutung geblieben sind:
- (I) E.Fenyvesi et al.: "Water-Soluble Cyclodextrin Polymers and their Complexing Properties"; Proceedings of the first International Symposium on Cyclodextrins; Budapest 1981, Seiten 345 - 356;
 - (II) Journal of Chromatography, Vol. 259, No. 1, 25. März 1983, Seiten 107 bis 110;
 - (IX) WO-A-82/00251.
- III. Die Beschwerde richtet sich gegen die Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung vom 18. November 1993, zur Post gegangen am 24. März 1994, mit der das Patent unter Artikel 106 (3) EPÜ in geändertem Umfang gemäß einem Hilfsantrag aufrechterhalten wurde, dessen Anspruch 1 wie folgt lautet:
- "1. Pharmazeutisches Präparat mit einem Gehalt an Einschlußverbindungen schwer wasserlöslicher oder in Wasser instabiler Arzneistoffe mit einem Cyclodextrin, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein partiell verethertes β -Cyclodextrin ist, dessen Ethersubstituenten

Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- oder Dihydroxypropylgruppen sind und ein Teil der Ethersubstituenten gegebenenfalls Methyl- oder Ethylgruppen sein können und der β -Cyclodextrinether eine Wasserlöslichkeit von über 1,8 g in 100 ml Wasser aufweist, wobei Einschlußverbindungen von Retinoiden mit β -Cyclodextrinen ausgenommen sind, soweit deren Ethersubstituenten Methyl-, Ethyl- oder 2-Hydroxyethylgruppen sind und wobei polymere β -Cyclodextrinether und Mischungen enthaltend polymere β -Cyclodextrinether ausgenommen sind."

Die Einspruchsabteilung begründete ihre Entscheidung im wesentlichen damit, daß in der mündlichen Verhandlung von der Einsprechenden die Gültigkeit der Priorität des Patents nicht mehr in Zweifel gezogen worden sei und auch eine sachliche Prüfung zeige, daß die Priorität des Patentbesitzes insgesamt anerkannt werden könne, der beanspruchte Gegenstand gemäß Hauptantrag durch das vorveröffentlichte Dokument (I) jedoch neuheitsschädlich vorweggenommen sei. In Abwesenheit einer Untergrenze des molaren Substitutionsgrades der Hydroxyalkyl- bzw. Alkylreste könne jedenfalls nicht davon ausgegangen werden, daß Anspruch 1 des Hauptantrages auf monomere β -Cyclodextrinether eingeschränkt sei. Gemäß Dokument (I) Figur 5b auf Seite 352 in Verbindung mit den textlichen Erläuterungen auf Seite 346 zweiter Absatz, sei ein Gemisch aus 2,3-Dihydroxypropylether von monomerem und polymerem β -Cyclodextrin mit einem \overline{M}_w von 5300 offenbart, welches in weiteren Versuchen zur Komplexbildung eingesetzt werde. Der dort genannte Indomethacinkomplex decke alle beanspruchten Merkmale vollständig ab. An dieser Beurteilung ändere nichts, daß Anspruch 1 des Hauptantrages bei fehlender unterer Grenze besagten Substitutionsgrades auch Arzneikomplexe mit monomerem unsubstituierten β -Cyclodextrin im Gemisch mit verethertem β -Cyclodextrin umfasse.

Allerdings seien gemäß Hilfsantrag sämtliche β -Cyclodextrin-Polymere und diese enthaltende Mischungen mittels Disclaimer ausgeschlossen, so daß Neuheit gegenüber den Dokumenten (I) und (II) bestehe, die nur Komplexe besagter Mischungen betreffen und durch die Einschränkung auf bestimmte Ethersubstituenten sowie den weiteren auf Retinoid- β -Cyclodextrinetherkomplexe gerichteten Disclaimer auch insgesamt die Neuheit im Lichte des genannten Standes der Technik gegeben sei.

Gegenüber Dokument (IX) als nächstkommenden Stand der Technik, der bereits die Aufgabe löse, schwer lösliche Arzneimittel besser wasserlöslich zu machen und die Toxizität des Arzneimittels zu vermindern, liege dem Streitpatent die Aufgabe zugrunde, bei gleichbleibend guter Wasserlöslichkeit des Arzneimittels, neue pharmazeutische Präparate mit verminderter Toxizität des Komplexierungsmittels zu entwickeln. Da sich weder in (IX) noch in den übrigen im Verfahren befindlichen Dokumente ein Hinweis finde, daß diese Aufgabe durch die beanspruchten Ethersubstituenten gelöst werden könne, beinhalte der Gegenstand von Anspruch 1 sowie der abhängigen Ansprüche 2 bis 14 die notwendige erfinderische Tätigkeit. Da der Fachmann wisse, welche molaren Substitutionsgrade besagten Ethersubstituenten zuzuordnen seien, bestünde auch kein Widerspruch zum abhängigen Anspruch 2, der einen großen Bereich an Substitutionsgraden zulasse.

- IV. Die Beschwerdeführerin hat diese Entscheidung angefochten und während der mündlichen Verhandlung am 22. Mai 1996 einen neuen Satz Ansprüche 1 bis 14 sowie eine hieran angepaßte Beschreibung als Hauptantrag eingereicht. Anspruch 1 dieses Antrages unterscheidet sich im Wortlaut von Anspruch 1 in der aufrechterhaltenen Fassung lediglich durch einen geänderten Disclaimer mit folgendem Wortlaut:

"...wobei Einschlußverbindungen von Retinoiden mit β -Cyclodextrinen, soweit deren Ethersubstituenten Methyl-, Ethyl- oder 2-Hydroxyethylgruppen sind, sowie Einschlußverbindungen schwer wasserlöslicher oder in Wasser instabiler Arzneistoffe mit Mischungen von β -Cyclodextrin-Epichlorhydrin-Derivaten mit einem mittleren Molekulargewicht \overline{M}_w von 5300 ausgenommen sind."

Die Beschwerdeführerin hat hierzu vorgetragen, daß im neuen Hauptantrag durch den nunmehr gegenüber der aufrechterhaltenen Fassung von Anspruch 1 bezüglich der Polymeranteile konkretisierten Disclaimer eine Reaktionsmischung, die aus dem Chromatogramm nach Figur 5b von Dokument (I) hervorgehe und wie sie nicht nur in den weiteren Komplextierungsversuchen in Dokument (I) sondern auch gemäß Querverweis in Dokument (II) verwendet werde, vom Anspruchsbegehren eindeutig ausgeschlossen sei. Da sich der neue Hauptantrag lediglich durch einen geänderten Disclaimer von Anspruch 1 in der von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltenen Fassung unterscheide, erübrige sich im vorliegenden Falle eine nochmalige Diskussion der erfinderischen Tätigkeit.

V. Die Beschwerdegegnerin hat sich nicht geäußert und mit Schreiben vom 26. April 1996 lediglich mitgeteilt, daß sie an der anberaumten mündlichen Verhandlung nicht teilnehmen werde.

VI. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf Basis des in der mündlichen Verhandlung überreichten Anspruchssatzes und Beschreibung.

Von der Beschwerdegegnerin liegt kein Antrag vor.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Im vorliegenden Falle ist die Patentinhaberin die alleinige Beschwerdeführerin gegen eine Zwischenentscheidung über die Aufrechterhaltung des Patents in geändertem Umfang.

Gemäß der Entscheidung der Großen Beschwerdekammer G 9/92 (OJ EPO 12/1994, 875), dort insbesondere Punkt 14 der Entscheidungsgründe sowie Entscheidungsformel Punkt 1, kann in einem solchen Fall weder die Beschwerdekammer noch die nicht beschwerdeführende Beschwerdegegnerin das Patent im Umfang der **aufrechterhaltenen Fassung** in Frage stellen (reformatio in peius). Somit entfallen alle potentiell wirksamen, eventuellen Gründe gegen die von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltene Fassung der Patentschrift, die von der Beschwerdegegnerin mit einer eigenen Beschwerde nicht verfolgt wurden.

3. Der Wortlaut des unabhängigen Anspruches 1 des geltenden Hauptantrages unterscheidet sich vom Wortlaut des Anspruches 1 in der aufrechterhaltenen Fassung ausschließlich durch einen geänderten Disclaimer. Die entsprechenden Änderungen betreffen die Aufnahme von im Streitpatent nicht offenbarten konkreten Stoffmerkmalen gemäß Dokument (I), wobei der Disclaimer gegenüber der aufrechterhaltenen Fassung nunmehr im Einklang mit der ständigen Rechtsprechung der Beschwerdekammern des europäischen Patentamtes möglichst nahe an den Wortlaut des Offenbarungsgehaltes von Dokument (I) angepaßt ist (siehe Punkt IV voranstehend und folgend Punkt 4).

Die Aufnahme von im Streitpatent und auch in den ursprünglich eingereichten Unterlagen nicht offenbarten Merkmalen in einen Disclaimer zum Ausschluß einer zufälligen Neuheitsschädlichen Vorbeschreibung von Teilen des beanspruchten Gegenstandes, wie im vorliegenden Falle geschehen, steht nach gängiger Entscheidungspraxis der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamtes den Erfordernissen von Artikel 123 (2) EPÜ nicht entgegen (vgl. hierzu z. B. T 433/86 vom 11. Dezember 1987, insbes. Punkt 2 der Entscheidungsgründe).

Die von der Einspruchsabteilung in geänderter Fassung aufrechterhaltene Beschreibung wurde lediglich an den Wortlaut des voranstehend genannten Disclaimers angepaßt, so daß auch diesbezüglich die Erfordernisse des Artikels 123 (2) EPÜ nicht in Frage stehen.

4. Das von der Einspruchsabteilung zum Einwand mangelnder Neuheit des beanspruchten Gegenstandes herangezogene Dokument (I) ist eine wissenschaftliche Veröffentlichung, die auf wasserlösliche Cyclodextrinpolymere und deren Komplexierungseigenschaften gerichtet ist. Die dieser Veröffentlichung zugrundeliegende wissenschaftliche Arbeit geht von der Zielvorstellung aus, die schlechte Wasserlöslichkeit von β -Cyclodextrin, welche dessen praktische Verwendung zur Bildung von Einschlußkomplexverbindungen mit wiederum in Wasser schwerlöslichen oder instabilen Arzneistoffen erheblich einschränkt, durch die Bildung von Cyclodextrinderivaten zu umgehen. Hierzu wird vorgeschlagen, die alkoholischen Hydroxylgruppen des Cyclodextrin in wäßrig alkalischer Lösung mit Epichlorhydrin zur Etherbildung umzusetzen. Als Reaktionsfolge wird eine Verknüpfung von Cyclodextrinringen über eine Glycerylbrücke sowie eine Vielzahl von Nebenreaktionen der hydrolytischen Spaltung der Epoxygruppe unter Einbezug von Glycerylbrücken und/oder Seitenketten unterschiedlichster Länge beschrieben, wobei

die mögliche Bildung einer dreidimensionalen Netzwerkstruktur letztendlich zu einem wasserunlöslichen Polymer führen soll (vgl. Seite 346 übergreifend 347 erster und zweiter vollständiger Absatz). In einer konkreten Ausführungsform wird anhand von Gelchromatogrammen gemäß den Figuren 5 (A) und (B) und den dazugehörigen textlichen Erläuterungen auf den Seiten 351/352 aufgezeigt, daß bei einem molaren Verhältnis von 20 : 1 anstatt von 2 : 1 von Epichlorhydrin zu β -Cyclodextrin mit hoher Ausbeute ein Produkt mit einem mittleren Molekulargewicht von M_w 5300 gegenüber 1400 erhalten werden kann. Nach dieser Reaktion hergestellte wasserlösliche Polymere in Form eines weißen puderartigen Materials wurden für die weiteren Komplexierungsuntersuchungen eingesetzt. Zur allgemeinen Charakterisierung der Produkte werden eine breite Molekulargewichtsverteilung von 1200 bis ungefähr 10 000 bei mittleren Molekulargewichten zwischen "4 - 6000" genannt. Es wird hervorgehoben, daß selbst 40 - 60 g/100 g enthaltende Lösungen derartiger Polymere keine hohe Viskosität zeigen (vgl. Seite 353, erster Absatz). Als Beispiele für untersuchte β -Cyclodextrinpolymerkomplexe werden u. a. Löslichkeitsdaten von komplexiertem Indomethacin und Anethol aufgeführt (vgl. Seite 353, insbes. Tabelle).

Dokument (II) ist gleichfalls eine wissenschaftliche Veröffentlichung, die den Einfluß von β -Cyclodextrinpolymeren auf die Lipophilie des Antibiotikums Polymyxin zum Gegenstand hat. Bezüglich des eingesetzten β -Cyclodextrinpolymeren wird auf ein Produkt mit einem mittleren Molekulargewicht von 5300 verwiesen, welches durch Vernetzung mit Epichlorhydrin hergestellt wurde. Hierzu wird als Sekundärliteratur Dokument (I) genannt (vgl. (II), insbes. die Seiten 107/108, "Einleitung" sowie "Materialien und Methoden").

5. Der in Anspruch 1 des geltenden Hauptantrages eingefügte Disclaimer schließt zweifelsohne die in den Dokumenten (I) und (II) als individualisiert und als pharmazeutisches Präparat im weitestgehenden Sinne anzusehenden Einschlußverbindungen mit β -Cyclodextrin-Epichlorhydrin-Derivaten eines mittleren Molekulargewichts von M_w 5300 aus. Die geltenden Ansprüche 2 bis 14 entsprechen den Ansprüchen 2 bis 14 in der in geändertem Umfang aufrechterhaltenen Fassung.

Da auch keines der übrigen im Verfahren befindlichen Dokumente alle Merkmale des in Rede stehenden Anspruchs 1 beschreibt, kann die Neuheit des beanspruchten Gegenstandes des geltenden Hauptantrages im Sinne des Artikel 54 EPÜ insgesamt als gegeben angesehen werden.

Somit liegt gegenüber der Entscheidung der Einspruchsabteilung für die Beurteilung der Frage der erfinderischen Tätigkeit keine geänderte Sachlage vor (siehe Punkt III letzter Absatz voranstehend).

6. Die Kammer hat aber auch die im Verfahren befindlichen Dokumente im Hinblick auf Artikel 56 EPÜ geprüft und ist zu der Überzeugung gelangt, daß keine offensichtlichen Gründe bestehen, die im Ergebnis die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit der Einspruchsabteilung hätte in Frage stellen können.
7. Die Kammer ist der Auffassung, daß eine Entscheidung über die Aufrechterhaltung des Patents auf Basis der in der mündlichen Verhandlung geänderten geltenden Ansprüche durch den Umstand der Abwesenheit der Beschwerdegegnerin im vorliegenden Falle nicht im Widerspruch zur Entscheidung G 4/92 (OJ EPO 1994, 149) stehen kann. Und zwar haben die von der Beschwerdeführerin vorgenommenen

Änderungen lediglich den Charakter einer Anpassung des Wortlautes der im Hinblick auf Einwände der Einspruchsabteilung in ihrer Entscheidung sowie die von der Beschwerdeführerin bis zum 3. Mai 1996 vorgelegten Anträge keineswegs unvorhersehbar war.

8. Aus alledem folgt, daß der Aufrechterhaltung des Patentes auf Basis der in der mündlichen Verhandlung überreichten Unterlagen nichts entgegensteht.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird auf Basis der in der mündlichen Verhandlung überreichten Unterlagen aufrechterhalten.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

P. Martorana

P. A. M. Lançon

