

**Interner Verteilerschlüssel:**

- (A) [ ] Veröffentlichung im ABl.  
(B) [ ] An Vorsitzende und Mitglieder  
(C) [x] An Vorsitzende

**E N T S C H E I D U N G**  
vom 3. Juni 1998

**Beschwerde-Aktenzeichen:** T 0304/95 - 3.3.2

**Anmeldenummer:** 83109887.6

**Veröffentlichungsnummer:** 0108248

**IPC:** A61K 9/00

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

Lösungsvermittlerfreie, wäßrige Nitroglycerinlösung

**Patentinhaber:**

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. Chemisch-pharmazeutische Fabrik

**Einsprechender:**

- 01) Merck Patent GmbH  
02) Schwarz Pharma AG

**Stichwort:**

Nitroglycerinlösung/POHL BOSKAMP

**Relevante Rechtsnormen:**

EPÜ Art. 54, 56, 57, 84, 123(2) (3)

**Schlagwort:**

"Stoffansprüche - Neuheit/Erfinderische Tätigkeit - ja -  
Herstellbarkeit einer reinen Lösung vor dem Prioritätstag der  
Anmeldung nicht zweifelsfrei gegeben"

"Verfahrensansprüche - Neuheit/Erfinderische Tätigkeit - ja -  
erste Alternative durch Stoffansprüche getragen; zweite  
Alternative Temperaturparameter nicht nahegelegt"

**Zitierte Entscheidungen:**

-

**Orientierungssatz:**

-



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

79

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 0304/95 - 3.3.2

**ENTSCHEIDUNG**  
**der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2**  
**vom 3. Juni 1998**

**Beschwerdeführer:**  
(Einsprechender 02)

Schwarz Pharma AG  
Alfred-Nobel-Straße 10  
D-40789 Monheim (DE)

**Vertreter:**

von Fünér, Alexander, Dr.  
Patentanwälte v. Fünér, Ebbinghaus, Finck  
Mariahilfplatz 2 & 3  
D-81541 München (DE)

**Beschwerdegegner:**  
(Patentinhaber)

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.  
Chemisch-pharmazeutische Fabrik  
Kieler Straße 11  
D-25551 Hohenlockstedt (DE)

**Vertreter:**

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

**Weiterer Verfahrens-  
beteiligter:**  
(Einsprechender 01)

Merck Patent GmbH  
Postfach  
Frankfurter Straße 250  
D-64293 Darmstadt (DE)

**Angefochtene Entscheidung:**

**Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung  
des Europäischen Patentamts über die  
Aufrechterhaltung des europäischen Patents  
Nr. 0 108 248 in geändertem Umfang, zur Post  
gegeben am 14. Februar 1995.**

**Zusammensetzung der Kammer:**

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

270

## Sachverhalt und Anträge

- I. Auf die europäische Patentanmeldung Nr. 83 109 887.6 betreffend lösungsvermittlerfreie, wäßrige Nitroglycerinlösung wurde das europäische Patent Nr. 0 108 248 auf der Grundlage von sieben Ansprüchen erteilt.
- II. Gegen die Patenterteilung haben die Beschwerdeführerin (Einsprechende 02) und die im Beschwerdeverfahren als Verfahrensbeteiligte aufgetretene Einsprechende 01 Einspruch eingelegt und diesen mit mangelnder Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit des Gegenstandes des Streitpatentes begründet. Hierzu haben sie sich u. a. auf folgende Entgegnungen gestützt:
- (1) Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 71, No. 1, Januar 1982, Seiten 55 bis 59,
  - (2) American Heart Journal, October 1978, Vol. 96, No. 4, Seiten 550 bis 552,
  - (3) DE-A-3 109 783
- III. Die Einspruchsabteilung hat mit der am 14. Februar 1995 zur Post gegebenen Zwischenentscheidung im Sinne von Artikel 106 (3) EPÜ das Patent in geändertem Umfang mit sieben Ansprüchen aufrechterhalten.

Die Ansprüche 1 und 3 in der geänderten Fassung lauten wie folgt:

- "1. Rein wäßrige Nitroglycerinlösung, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus nur Wasser und 0,8 bis 1,1 mg Nitroglycerin/ml Lösung besteht."

- "3. Verfahren zur Herstellung einer Nitroglycerinlösung, die frei von Lösungsvermittlern und organischen Lösungsmitteln ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zubereitung aus Nitroglycerin und festem Nitroglycerinträger in die erforderliche Menge Wasser zur Erzielung einer Nitroglycerinkonzentration von 0,8 bis 1,1 mg und vorzugsweise 1mg/ml Lösung bei einer Temperatur von 90 bis 100 °C und vorzugsweise 95 bis 100 °[C]\* einrührt."

\*fehlt in aufrechterhaltener Fassung.

Die Einspruchsabteilung begründete ihre Entscheidung im wesentlichen damit, daß die Stoffansprüche, die auf eine wäßrige Lösung gerichtet seien, die nur aus Nitroglycerin und Wasser bestehe, gegenüber dem Stand der Technik, der solche Lösungen nicht ohne Zusätze beschreibe, neu sei.

Ausgehend von der Aufgabe, rein wäßrige Nitroglycerinlösungen zu schaffen, die nicht nur frei von organischen Lösungsmitteln, sondern auch frei von Lösungsvermittlern seien, beruhten die Stoffansprüche im Lichte des genannten Standes der Technik auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Obwohl die Entgegenhaltung (3) einen Hinweis auf die Herstellung der beanspruchten Lösungen bei Temperaturen oberhalb 60 °C mit Lösungsvermittler enthalte und die Entgegenhaltungen (2) sowie (1) eine Herstellung ohne Lösungsvermittler aufzeige, würde der Fachmann durch die weitere Lehre aus der Entgegenhaltung (3), die auf eine erhöhte Explosionsgefahr bei der Ausführung des Verfahrens z. B. nach der Entgegenhaltung (2) durch das Auftreten von Nitroglycerintröpfchen verweise, von der Herstellung einer rein wäßrigen Nitroglycerinlösung abgehalten sein.

Der Gegenstand der Verfahrensansprüche sei durch die Angabe, daß man bei Temperaturen von 90 °C bis 100 °C arbeite, in jedem Falle neu und beruhe auch auf einer erfinderischen Tätigkeit, da sich die Explosionsgefahr mit erhöhter Temperatur vergrößere und der Fachmann demzufolge ein Herstellungsverfahren für Nitroglycerinlösungen bei den beanspruchten hohen Temperaturen erst gar nicht ins Auge fassen würde.

IV. Die Beschwerdeführerin hat gegen diese Entscheidung Beschwerde erhoben. Am 3. Juni hat eine mündliche Verhandlung stattgefunden. Der schriftliche und mündliche Vortrag der Beschwerdeführerin kann wie folgt zusammengefaßt werden:

Ein auf rein wäßrige Nitroglycerinlösungen, die nur aus besagten beiden Komponenten bestünden, gerichtetes Anspruchsbegehren sei weder durch die Beschreibung zum Streitpatent gedeckt noch im Einklang mit der ursprünglich dem Streitpatent zugrundeliegenden Aufgabe, die auf isotone Lösungen gerichtet sei. Auch fänden sich für rein wäßrige Nitroglycerinlösungen keine technischen Anwendungen, so daß auch die Erfordernisse des Artikels 57 EPÜ nicht erfüllt seien.

Durch den bereits im Prüfungsverfahren genannten Stand der Technik zum Löslichkeitsverhalten von Nitroglycerin in Wasser nach der Entgegenhaltung

(7) "The Merck Index" (1976), Seiten 858/859,

müßten wäßrige Nitroglycerinlösungen in der jetzt beanspruchten Form als vorbeschrieben gelten, so daß der Gegenstand der Stoffansprüche 1 und 2 demgegenüber nicht mehr neu sei.

Auf eine Nachfrage der Kammer, ob der Fachmann vor dem Prioritätstag des Streitpatentes überhaupt in der Lage war rein wäßrige Nitroglycerinlösungen ohne weitere durch das Herstellungsverfahren bedingte Bestandteile herzustellen, haben sich die Beschwerdeführerin und auch die als Verfahrensbeteiligte in der mündlichen Verhandlung anwesende Einsprechende 01 lediglich dahingehend geäußert, daß es ihnen nicht unmittelbar möglich sei, hierzu unter Bezugnahme auf ein Trennverfahren für Nebenbestandteile Stellung zu nehmen. Darüber hinaus wurde von besagten Parteien sogar angedeutet, daß sie mit einer Beantwortung dieser Frage überfordert seien.

Die Beschwerdeführerin trug ferner vor, daß aufgrund des Umstandes, daß das Streitpatent gemäß Beschreibungsteil im eigentlichen Sinne auf ein Verfahren zur Herstellung einer Nitroglycerinlösung gerichtet sei, die geltenden Sachansprüche 1 und 2 auch nur unmittelbar im Zusammenhang mit Anspruch 3, der das Herstellungsverfahren der beanspruchten Nitroglycerinlösung zum Gegenstand habe, gesehen werden müßten.

Dem geltenden Verfahrensanspruch 3, der zur Herstellung der beanspruchten Nitroglycerinlösung die Anwendung entweder eines wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägermaterials umfasse, könne aber im Lichte des genannten Standes der Technik, insbesondere nach der Entgegenhaltung (3), nicht die notwendige erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden. Dieser Stand der Technik beschreibe ausgehend von festen Nitroglycerinträgern die Herstellung von Nitroglycerinlösungen ohne Ausfällungen im beanspruchten Konzentrationsbereich bei Temperaturen bis zu 100 °C, wobei der Fachmann dann auch angeregt sei, die im Stand der Technik genannten Lösungsmittelzusätze bei noch höheren Temperaturen wegzulassen, um diese durch bekannte wasserunlösliche Träger zu ersetzen, die dann die Nitroglycerintröpfchenbildung

beim Eintrag in die Lösung und somit ein Explosionsrisiko vermieden. Auch gemäß Dokument (2) werde ohne Lösungsvermittler gearbeitet. Insbesondere sei zu vermerken, daß Nitroglycerin entweder mit Kieselgur oder Lactose als übliches Handelsprodukt auf dem Markt verfügbar sei. Für den Fachmann sei es dann jedenfalls selbstverständlich, den wasserunlöslichen Träger vor einer Verwendung als Infusionslösung abzutrennen. Darüber hinaus sei zu vermerken, daß gemäß Streitpatent gegenüber der Entgegenhaltung (3) die Aufgabe einer toxikologisch verträglicheren Nitroglycerinlösung nicht mehr bestehen könne, da der dort genannte Lösungsvermittler Propylenglykol akut und chronisch ungiftig sei, so daß als Aufgabe lediglich die Bereitstellung einer weiteren wäßrigen Lösung mit 1 mg Nitroglycerin/ml Lösung gesehen werden könne. Es sei dann nicht erfinderisch, Propylenglycol wegzulassen, insbesondere dann nicht, wenn kein Bedürfnis für ein solches Produkt bestehe.

Zur Stützung ihrer Argumentation hat die Beschwerdeführerin zusätzliche Druckschriften eingereicht.

- V. Die Beschwerdegegnerin hat dem widersprochen und u. a. vorgetragen, daß im Lichte des bereits im Verfahren befindlichen Standes der Technik die von der Beschwerdeführerin verspätet eingereichten Dokumente wegen mangelnder Relevanz unberücksichtigt bleiben sollten.

Die jetzt beanspruchten rein wäßrigen Nitroglycerinlösungen unter Einbezug der Einschränkung "bestehend aus", seien eindeutig in den Ursprungsunterlagen zum Streitpatent auf Seite 7 als bevorzugte Ausführungsform ohne isotonieverleihende Stoffe eingehend beschrieben sowie deren Herstellung in den Beispielen 2 und 3 aufgezeigt.

Was den Offenbarungsgehalt von Dokument (7) betreffe, so seien die dort genannten Löslichkeitsparameter keinesfalls durch Rühren eines Nitroglycerinbodensatzes mit überstehendem Wasser zu einer homogenen Lösung ermittelt worden, sondern basierten auf Grenzflächenbetrachtungen unter Einbezug von Diffusionseffekten.

Entgegenhaltung (3) könne zwar als nächstkommender Stand der Technik angesehen werden, jedoch bereits aufgrund der dort erwähnten Explosionsgefahr verbiete sich für den Fachmann, im technischen Maßstab ohne den als obligatorisch genannten Lösungsvermittler zu arbeiten. Entgegen dem Vortrag der Beschwerdeführerin sei nicht nachgewiesen, daß der in der Entgegenhaltung (3) zugesetzte Lösungsvermittler 1,2-Propylenglykol bezüglich der toxikologischen Verträglichkeit unbedenklich sei. Es verbiete sich jedenfalls die Aussage, daß die in (3) aufgeführten Lösungsvermittler generell nebenwirkungsfrei seien. Hierzu hat die Beschwerdegegnerin eine Druckschrift eingereicht.

Gegenüber der Entgegenhaltung (3) bestehe daher jedenfalls die Aufgabe eine rein wäßrige und etwa isotonische Nitroglycerinlösung, die "keine aus medizinischer Sicht nicht unbedenkliche" Bestandteile wie Lösungsmittel oder Lösungsvermittler enthalte, aber dennoch eine Nitroglycerinkonzentration im Bereich von 1 mg/ml Lösung aufweise, sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben, vorzuschlagen.

Was den übrigen Stand der Technik betreffe, so beschreibe dieser lediglich durch Auflösen von Tabletten oder Nitroglycerin-Lactose-Adsorbat hergestellte Lösungen, die undefinierte Hilfsstoffe enthielten. Dem Stand der Technik sei jedenfalls kein Bedürfnis zu

entnehmen, die dort genannten unschädlichen oder isotonieverleihenden Trägermaterialien zu entfernen. Es sei auch überhaupt nicht bekannt, wie diese Materialien aus wäßrigen Nitroglycerinlösungen entfernt werden könnten.

Insbesondere sei hervorzuheben, daß Versuche gezeigt hätten, daß der beanspruchte Temperaturbereich von 90 °C bis 100 °C ein kritisches Temperaturfenster darstellte, so würde bereits ein Einrühren bei 85 °C zu einer erheblichen Tröpfchenbildung führen.

VI. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents.

Die Beschwerdegegnerin beantragte, die Beschwerde zurückzuweisen, hilfsweise das Patent auf Basis der Patentansprüche 1 bis 5 und den Änderungen in der Beschreibung gemäß Hilfsantrag vom 18. Januar 1994 (erster Hilfsantrag) oder auf Basis des einzigen Anspruchs und geänderter Beschreibung gemäß dem in der mündlichen Verhandlung überreichten Antrag (zweiter Hilfsantrag) aufrechtzuerhalten.

### **Entscheidungsgründe**

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Die von den Parteien erstmalig im Beschwerdeverfahren herangezogenen Druckschriften konnten im Sinne einer technischen Hintergrundinformation zur Stützung der vorgetragenen Argumentation gesehen werden, so daß die Kammer keinen Grund zu erkennen vermochte, diese Schriften insgesamt zurückzuweisen.

87

3. Abgesehen davon, daß der Einwand der Beschwerdeführerin mit Bezug auf Artikel 57 EPÜ eindeutig ein verspätetes Vorbringen eines nicht innerhalb der in Artikel 99 (1) EPÜ vorgesehenen Frist getätigten Einspruchsgrundes im Rahmen von Artikel 100 a) EPÜ darstellt, vermag die Kammer in der bloßen Behauptung, daß rein wäßrige Lösungen nicht gewerblich anwendbar seien, ohne näheres Eingehen auf die Ausführungen in der Beschreibung des Streitpatentes zu diesem Punkt, z. B. ursprüngliche Seite 2, zweiter Absatz, erster Satz, auch keinen substantiierten Vortrag zu erkennen.
  
4. Artikel 100 c) EPÜ wurde innerhalb der in Artikel 99 (1) EPÜ vorgesehenen Frist nicht als Einspruchsgrund vorgetragen. Die Kammer hat sich auch davon überzeugt, daß die nunmehr geltenden Fassungen des Patents der ursprünglichen und erteilten Fassung entsprechen, und somit den Erfordernissen des Artikels 123 (2) und (3) EPÜ genügen.
  
5. Dem späteren Einwand der Beschwerdeführerin, daß die getätigte Einschränkung auf eine Nitroglycerinlösung, die nur aus Wasser und Glycerin besteht, keine Stütze in den zum Streitpatent ursprünglich eingereichten Unterlagen fände, kann, unabhängig davon ob dies unter Artikel 123 (2) EPÜ oder Artikel 84 EPÜ gesehen werden sollte, nicht gefolgt werden. Wie auch von der Beschwerdegegnerin vorgetragen, verdeutlichen die ursprüngliche Beschreibungsseite 7 sowie die Beispiele 2 und 3, was der Fachmann im vorliegenden Falle unter der Angabe "besteht" zu verstehen hat, und zwar Lösungen, "die nicht nur frei von Lösungsvermittlern und organischen Lösungsmitteln sind, sondern auch keinen

ihnen Isotonie verleihenden Stoff enthalten", die aber neben den obligatorisch genannten Komponenten herstellungsbedingte, unvermeidbare Verunreinigungen, wie z. B. Fremdionen zur pH-Wert- Einstellung, aufweisen können.

6. Zur weiteren Beurteilung der Patentfähigkeit der Stoffansprüche 1 und 2 des Hauptantrages im Hinblick auf die unter Artikel 100 a) EPÜ vorgetragene Einwände ist als wesentliches Kriterium in Betracht zu ziehen, ob es dem Fachmann vor dem Prioritätstag des Streitpatentes ausgehend von den unstreitig aus dem Stand der Technik bekannten wäßrigen Nitroglycerinlösungen mit gleichen Gehalten an reinem Nitroglycerin wie in besagten Ansprüchen 1 und 2 gefordert, allerdings enthaltend herstellungsbedingte zusätzliche Komponenten wie beispielsweise lösliche Trägermaterialien, organische Lösungsmittel oder Lösungsvermittler, **technisch möglich war**, die zusätzlichen Komponenten abzutrennen. Gleichfalls stellt sich die Frage, ob es dem Fachmann ausgehend von den in Dokument (7) genannten Löslichkeitsdaten bzw. bekannten Sättigungskonzentrationen von Nitroglycerin in verschiedenen Lösungsmitteln, insbesondere den Werten für eine wäßrige Lösung, möglich war, durch z. B. Verdünnungsmethoden zur Reindarstellung der Komponentenmischung im beanspruchten Bereich zu gelangen.

Für die weitere Beurteilung ist es hierbei unerheblich, ob der Fachmann entsprechende Trenn- oder Verdünnungsmethoden auch tatsächlich ausgeführt hat.

- 6.1 Die Kammer stellt fest, daß die Beschwerdegegnerin betont hat, daß es dem Fachmann vor dem Prioritätstag des Streitpatentes weder möglich war die Lösung in der beanspruchten Konzentration ausgehend von den reinen Einsatzkomponenten direkt herzustellen, noch die Möglichkeit einer Abtrennung von den in Frage stehenden

zusätzlichen Komponenten zur Reindarstellung der bekannten Lösungen bestanden hat. Da auch weder die Beschwerdeführerin noch die in der mündlichen Verhandlung anwesende Einsprechende 01 als Verfahrensbeteiligte nach Anfrage der Kammer sich in der Lage sahen, Realisierungsmethoden für die in Rede stehenden Abtrennungen oder Verdünnungen aufzuzeigen und sich sogar dahingehend äußerten, daß sie mit einer solchen Frage betreffend der Abtrennverfahren überfordert seien, muß die Kammer, trotz eigener Bedenken die Frage der Reindarstellung bekannter wäßriger Nitroglycerinlösungen als nicht zweifelsfrei technisch geklärt ansehen.

Bei dieser Sachlage konnte die Kammer bezüglich der Patentierbarkeit der Stoffansprüche 1 und 2 des Hauptantrages nicht anders als die Einspruchsabteilung entscheiden.

7. Der unabhängig formulierte Verfahrensanspruch 3 des Hauptantrages umfaßt als Alternativen zum einen die Herstellung von Nitroglycerinlösungen die nur aus Wasser und Nitroglycerin bestehen und zum anderen eine solche, die neben diesen Komponenten weitere Lösungsbestandteile zuläßt, wie z. B. isotonieverleihende Stoffe, die aus wasserlöslichem Trägermaterial generiert werden.

7.1 Aufgrund der zwangsläufigen Gewährbarkeit der Stoffansprüche 1 und 2 stellt sich die Frage einer Prüfung der Erfordernisse von Artikel 54 EPÜ und 56 EPÜ des Gegenstandes von Anspruch 3 bezüglich der umfaßten Verfahrensalternative, die zu einer rein wäßrigen Nitroglycerinlösung nach besagten Stoffansprüchen führt, nicht weiterhin.

7.2 Als dem Gegenstand des Streitpatentes am nächsten kommender Stand der Technik wurde von den Parteien unstreitig die Entgegenhaltung (3) angesehen. Dem kann

die Kammer folgen.

Diese Entgeghaltung beschreibt die Herstellung einer etwa isotonischen wäßrigen Nitroglycerinlösung mit einem Gehalt an etwa 1 mg Nitroglycerin/ml Lösung. Zu den in (3) als bekannt aufgezeigten Lösungen mit entsprechenden Nitroglycerinkonzentrationen ist u. a. vermerkt, daß diese einen toxikologisch unerwünscht hohen Gehalt an organischen Lösungsmitteln und hypertönische Eigenschaften aufweisen (vgl. Seite 6 vollständig). Demgegenüber wird als Verbesserung hervorgehoben, daß vom toxikologischen Standpunkt die völlige Ethanol-freiheit der nach (3) hergestellten Nitroglycerin-lösungen besonders vorteilhaft sei (vgl. Seite 11, Zeilen 32 bis 34). Ferner soll dem Benutzer die vorgegebene Konzentration eine leichte Berechnungsgrundlage für infundierte Mengen und weitere Verdünnungen bieten und als Vorteil Patienten nur mit geringeren Infusionsvolumina belasten. (Seite 1, Zeilen 10 bis 20).

Als Schwierigkeit bei der Herstellung von wäßrigen Nitroglycerinlösungen wird angegeben, daß beim Eintrag von Nitroglycerin auf einem wasserlöslichen Träger in Wasser bei Lösung des Trägers örtliche Nitroglycerin-konzentrationen oberhalb der Sättigungskonzentration auftreten und durch die sich ansammelnden Nitroglycerintröpfchen Explosionsgefahr besteht, was als Verbot für eine Herstellung von Nitroglycerinlösungen in technischem Maßstab angesehen wird (vgl. Seite 7, Zeilen 19 bis 28).

Zur Umgehung dieses Problems wird vorgeschlagen, daß man neben einem festen Nitroglycerinträger wie Natrium-chlorid, Mannit, Sorbit, Glucose, Lactose und Lävulose, eine kleine Menge eines für parenterale Applikationen üblichen, insbesondere eines flüssigen Lösungs-vermittlers, vorsieht. Genannt wird hierzu in einer

Liste zahlreicher Verbindungen unter anderem 1,2-Propylenglycol, welches auch in den konkreten Ausführungsbeispielen neben Stoffen wie Polyethylenglycol, N,N-Dimethylacetamid oder 1,2-Propylenglycol-1-n-propylether eingesetzt wird (vgl. Seite 7, Zeilen 30 bis 40; Seite 9, Zeile 29 bis Seite 11, Zeile 14). Es wird hervorgehoben, daß für solche Zusammensetzungen bei Temperaturen bis zu 100 °C, insbesondere bis zu 70 °C, ohne Ausfällung von Nitroglycerin in technischem Maßstab gearbeitet werden kann (vgl. Seite 11, Zeilen 21 bis 26). Das Vergleichsbeispiel auf Seite 12 zeigt ohne Lösungsvermittler auch bei 70 °C eine Nitroglycerinausfällung (Tröpfchenbildung).

- 7.3 Gegenüber diesem Stand der Technik kann die bezüglich der voranstehend unter 7. genannten zweiten Alternative des Anspruches 3 dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe darin gesehen werden, ein Verfahren vorzusehen, das gestattet, eine medizinisch anwendbare Nitroglycerinlösung mit weiter reduzierten Nebenwirkungen herzustellen.

Diese Aufgabe soll nach Anspruch 3 dadurch gelöst werden, daß man eine Zubereitung aus Nitroglycerin und festem Nitroglycerinträger ohne Lösungsvermittler bei einer Temperatur von 90 °C bis 100 °C in Wasser einrührt.

Beispiel 1 des Streitpatentes zeigt die Herstellung einer Nitroglycerinlösung mit 0.025 kg Nitroglycerin in 23.75 kg Wasser und mit 1.25 kg Glucoseträger bei 95 °C.

Die Beschwerdeführerin hat die Angabe in Beispiel 1, daß es zu keiner Nitroglycerinausfällung gekommen sei, nicht bestritten. Da die Abwesenheit von z. B. Propylenglycol als Lösungsvermittler unabhängig von dessen absoluter Toxizität aus medizinischer Sicht in jedem Fall eine Reduzierung eventueller Nebenwirkungen für gegenüber

dieser Komponente empfindliche Patienten bedeutet, kann es die Kammer als plausibel ansehen, daß die bestehende Aufgabe auch tatsächlich gelöst wurde. Da eventuelle Nebenwirkungen für gegenüber Propylenglycol empfindliche Patienten getrennt von der absoluten Toxizität dieser Komponente betrachtet werden können, kann dem Argument der Beschwerdeführerin, daß dem Anmeldegegenstand gegenüber der Entgegenhaltung (3) als Aufgabe lediglich die Bereitstellung eines Alternativen Verfahrens zugrundeliegen soll, nicht gefolgt werden.

8. Die Neuheit des Gegenstandes von Anspruch 3 wurde von der Beschwerdeführerin in der mündlichen Verhandlung nicht mehr bestritten und die Kammer hat sich überzeugt, daß aus keiner der genannten Entgegenhaltungen die beanspruchte Kombination von Merkmalen zu entnehmen ist und somit die Erfordernisse des Artikels 54 (1) EPÜ als erfüllt gelten können.
9. Es verbleibt somit zu untersuchen, ob die beanspruchte Lösung auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.
- 9.1 Das Problem medizinischer Nebenwirkungen durch Zusatzkomponenten wie Ethanol in Nitroglycerinlösungen kann in der Entgegenhaltung (3) zwar als angesprochen gelten und für hohe Lösungsmittelgehalte auch als gelöst angesehen werden, das Hauptaugenmerk richtet dieser Stand der Technik jedoch auf eine Weiterentwicklung bekannter Herstellungsverfahren dahingehend, daß unter allen Umständen eine Nitroglycerinausfällung bzw. eine Abscheidung von Nitroglycerintröpfchen bei der Eintragung von Nitroglycerin mit Träger in Wasser vermieden werden soll. Der nach dem Verfahren gemäß (3) verbleibende Gehalt an Lösungsvermittler wird von den Autoren dieses Standes der Technik nicht nur als für parenterale Applikationen unbedenklich angesehen und toleriert, was den Fachmann dann beispielsweise hätte bewegen können, Versuche ohne diese Komponente

93

fortzuführen, vielmehr vermittelt (3) die Lehre, daß Lösungen mit den geforderten Nitroglycerinkonzentrationen unter praktischen Umständen ohne die genannten Lösungsvermittlergehalte überhaupt nicht herstellbar sind. Da auch gemäß den Ausführungsbeispielen in (3) bei konstanter Temperatur von 70 °C die zu vermeidende Nitroglycerinausfällung lediglich vom Lösungsvermittler als Parameter abzuhängen scheint, ist jedenfalls nicht ersichtlich, was den Fachmann in Richtung auf die beanspruchte Lösung hätte bewegen können, nach einem Temperaturfenster oberhalb 70 °C zu suchen. Wie von der Beschwerdegegnerin dargelegt, stünde auch selbst bei ungezielten Versuchen unter wahllosem Fortlassen des Lösungsvermittlers dem Fachmann nicht der ganze Bereich zwischen 70 °C und den in (3) noch genannten 100 °C zur Verfügung und eine schrittweise Temperaturerhöhung würde dem Fachmann somit auch keine erfolgsversprechenden Ergebnisse bei Verlassen der in (3) für praktische Zwecke angeführten Grenze von 70 °C zeigen. Die beanspruchte Lösung basiert gegenüber diesem Stand der Technik also nicht auf dem bloßen Weglassen einer Lösungskomponente, wenn kein Bedürfnis hierfür besteht, wie von der Beschwerdeführerin argumentiert.

- 9.2 Der auf dem Gebiet der medizinischen Anwendung von Nitroglycerinlösungen tätige Fachmann wird zwar auch Kenntnis des Standes der Technik nach der Entgegenhaltung (2) haben, aber hieraus weder einen Hinweis auf die verfahrensgemäß anzuwendenden Temperaturen noch eine Angabe zu den offensichtlich vorhandenen und möglicherweise auch Nebenwirkungen verursachenden zusätzlichen Komponenten finden. Zur Herstellung der Nitroglycerinlösung wird lediglich auf ein Einmischen von 0.6 mg zerstoßener Tabletten in sterilem Wasser zu einer Konzentration von 1 mg/ml und anschließender Filtration der Lösung durch ein Milipor-Filter verwiesen. Diese Lösung soll dann vor der Anwendung zur Infusion weiter mit einer wäßrigen

Dextroselösung verdünnt werden, um erst dann, wie von der Beschwerdegegnerin unbestritten vorgetragen, die erforderliche Isotonie zu erreichen (vgl. Seite 551/552 "Preparation and administration"). Als Ergebnis der in (2) durchgeführten Studien wird angegeben, daß experimentelle und klinische Nachweise vorliegen, die auf eine Verbesserung der Verhältnisse bei einem ischämischen Myocardium hindeuten. Somit kann auch eine Verknüpfung der Lehren von (2) und (3) dem mit der bestehenden Aufgabe konfrontierten Fachmann keine Anregung in Richtung auf die beanspruchte Lösung geben.

Das im schriftlichen Beschwerdeverfahren noch diskutierte Dokument (1), das auf die Stabilität von intravenös zu verabreichenden Nitroglycerinlösungen gerichtet ist, verweist ebenfalls allgemein auf die Herstellung derartiger Lösungen aus sublingualen Tabletten oder Nitroglycerinlactoseadsorbäten, ohne spezielle Verfahrensparameter in den Vordergrund zu stellen und kommt neben den anderen im Verfahren befindlichen Entgegenhaltungen bzw. Studien, die lediglich Hintergrundwissen darstellen, der beanspruchten Lösung ebenfalls nicht näher.

Aus dem Voranstehenden folgt, daß der unabhängige Verfahrensanspruch 3 auch insgesamt und die von ihm abhängigen Ansprüche 4 bis 7 des Hauptantrages die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ erfüllen.

9. Bei dieser Sachlage war es nicht notwendig, auf die noch gestellten Hilfsanträge einzugehen.

95

## Entscheidungsformel

**Aus diesen Gründen wird entschieden:**

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

P. Martorana

P. A. M. Lançon

