



BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 339/03

(Aktenzeichen)

An Verkündungs Statt
zugestellt am:

2. Juni 2006

...

BESCHLUSS

In der Einspruchssache

betreffend das Patent 195 40 132

...

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 24. März 2006 unter Mitwirkung ...

beschlossen:

Das Patent 195 40 132 wird in vollem Umfang aufrechterhalten.

Gründe

I.

Die Erteilung des Patent 195 40 132 mit der Bezeichnung

„Ifosfamid-Lyophilisat“

ist am 3. April 2003 veröffentlicht worden. Das Patent umfasst 8 Patentansprüche, von denen die Patentansprüche 1, 4 und 6 wie folgt lauten:

„1. Ifosfamid-Lyophilisat, dadurch gekennzeichnet, dass es Lactose als einzigen gerüstbildenden Hilfsstoff enthält.

4. Ifosfamid-Lösung, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch Auflösen des Ifosfamid-Lyophilisats nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Wasser erhalten wird und einen pH-Wert im Bereich von 7 bis 9 hat.

6. Verfahren zum Herstellen eines Ifosfamid-Lyophilisats nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:

- a) Lösen von Ifosfamid und Lactose in Wasser,
- b) Einstellen des pH-Wertes der erhaltenen Lösung auf 7 bis 9 und
- c) Lyophilisieren der so erhaltenen Lösung.“

Zum Wortlaut der rückbezogenen Patentansprüche 2 und 3, die besondere Ausgestaltungen des Ifosfamid-Lyophilisats nach Patentanspruch 1 betreffen, des rückbezogenen Patentanspruches 5, der auf eine besondere Ausführungsform der Ifosfamid-Lösung nach Patentanspruch 4 gerichtet ist und der rückbezogenen Patentansprüche 7 und 8, die besondere Ausführungsformen des Verfahrens gemäß Patentanspruch 6 angeben, wird auf die Streitpatentschrift verwiesen.

Gegen dieses Patent ist am 3. Juli 2003 Einspruch erhoben worden. Der Einspruch ist auf die Behauptung gestützt, dass der Gegenstand des Streitpatentes nicht neu sei bzw. nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

In diesem Zusammenhang verweist die Einsprechende auf folgende Entgegnungen:

- D1 Journal of Parenteral Science and Technology, 1988, 42(1), S. 29 bis 37
- D2 EP 0 265 812 A1
- D3 Hagers Handbuch, 5. Auflage, 1993, Stoffe, Band 7 und Band 8, S. 523 bis 525 „Ifosfamid“
- D4 Hagers Handbuch, 5. Auflage, 1993, Stoffe, Band 7 und Band 8, S. 1141 bis 1143 „Cyclophosphamid“

D5 Hagers Handbuch, 5. Auflage, 1993, Stoffe, Band 7 und
Band 8, S. 688 bis 689 „Lactose Monohydrat“

D8 WO 95/07083 A1

Die Einsprechende beantragt,

das Patent zu widerrufen.

Die Patentinhaberin tritt dem Vorbringen des Einsprechenden entgegen und
beantragt,

das Patent in vollem Umfang aufrecht zu erhalten.

Zur Stütze ihres Vorbringens verweist sie auf die Druckschriften

D6 EP 0 254 902 A2

D7 US 4 537 883

Wegen weiterer Einzelheiten des schriftlichen Vorbringens der Beteiligten wird
auf den Inhalt der Akte verwiesen.

II.

1. Der Einspruch ist frist- und formgerecht erhoben und mit Gründen versehen.
Er ist somit zulässig und führt zu dem im Tenor angegebenen Ergebnis.

2. Die erteilten Patentansprüche 1 bis 8 sind zulässig. Sie entsprechen den ursprünglich eingereichten Patentansprüchen 1, 2, 4, 6, 9, 11, 13 und 16.

3. Das Ifosfamid-Lyophilisat nach dem erteilten Patentanspruch 1 sowie die Ifosfamid-Lösung gemäß Patentanspruch 4 sind neu.

In keiner der im Verfahren genannten Druckschriften wird nämlich ein Ifosfamid-Lyophilisat beschrieben, das als einzigen gerüstbildenden Hilfsstoff Lactose enthält.

Dies gilt auch für die bereits im Verfahren vor der Patenterteilung in Betracht gezogene, von der Einsprechenden erstmals in der mündlichen Verhandlung als neuheitsschädlich genannte Entgegenhaltung D8.

In diesem Dokument werden lyophilisierte Ifosfamid-Zubereitungen beschrieben, die neben annähernd 50 bis 80 Gew.% dieses Wirkstoffes annähernd 20 bis 80 Gew.-% Natriumchlorid enthalten (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Beschreibung S. 2 Z. 22 bis 29). Vorgeschlagen werden diese Zusammensetzungen gemäß den einleitenden Ausführungen in der Beschreibung dieses Dokumentes, weil Lyophilisate des in isolierter Form instabilen Ifosfamids auch dann nicht die erforderliche Stabilität und Lagerfähigkeit aufweisen, wenn sie Hexitol, wie Mannitol, einen im Zusammenhang mit der Gefriertrocknung von Wirkstoffen üblichen Hilfsstoff zur verbesserten Kuchenbildung (vgl. z. B. D5 S. 689 re. Sp. Abs. 3), enthalten (vgl. S. 1/2 übergreifender Absatz i. V. m. S. 2 Z. 18 bis 21). Über diese Eigenschaften verfügen Ifosfamid-Lyophilisate nach D8 jedoch dann, wenn in Verbindung mit dem dort beschriebenen Verfahren statt Mannitol Natriumchlorid verwendet wird (vgl. S. 2/3 übergreifender Absatz sowie S. 3 Z. 14 bis 16). Die auf diese Weise erhaltenen Zubereitungen des Ifosfamids stellen einen guten gefriergetrockneten „Pfropfen“ dar, der über eine kristalline Struktur verfügt und als trockenes weißes Pulver in Erscheinung tritt (vgl. S. 2 Z. 30 bis S. 3 Z. 2 i. V. m. Beispiel 1), d. h. sie stellen Erzeugnisse dar, die die üblichen Merkmale eines gefriergetrockneten Produktes aufweisen. Die Gefriertrocknung von Substanzen, wie z. B. von Cyclophosphamid, die im Rahmen eines solchen Prozesses keine Kuchen bilden, hat dagegen harte, glas-ähnli-

che Massen zum Ergebnis (vgl. z. B. D1 S. 32 li./re. Sp. übergreifender Absatz). Somit erfüllt Natriumchlorid im Lyophilisat gemäß D8 die gleiche Funktion wie diese nach dem Stand der Technik Mannitol zugeschrieben wird, d. h. die des Hilfsstoffes zur Kuchenbildung und damit die des gerüstbildenden Hilfsstoffes. Dieses gilt um so mehr, als die üblicherweise im Zusammenhang mit Gefrier-trocknungsverfahren zur Kuchenbildung eingesetzten Hilfstoffe, wie z. B. Lactose, Dextrose, Natriumcarbonat oder Hexitole wie Mannitol nach der Entgegenhaltung D8 lediglich fakultativ als weitere, zusammen mit Natriumchlorid einzusetzende Trägerstoffe mit einem Anteil 0 bis zu 10 Gew.-% Verwendung finden können (vgl. S. 3 Z. 3 bis 13). Eine weitere Bestätigung findet diese Auffassung durch die in der Entgegenhaltung D8 als Stand der Technik zitierte US-Patentschrift 4 537 883 (D7). In dieser, die gefriergetrocknete Zubereitungen von Cyclophosphamid zum Thema hat, wird nämlich im Zusammenhang mit der Herstellung von Lyophilisaten, die gleichzeitig zwei Trägersubstanzen enthalten, neben den üblichen Kuchenbildnern Lactose, Mannitol, Glycin, Natriumcarbonaten oder Kaliumphosphaten auch Natriumchlorid in Erwägung gezogen (vgl. Sp. 5 Z. 45 bis 50 i. V. m. Tabelle 2).

Aus vorstehend genannten Gründen kann der Senat daher der Argumentation der Einsprechenden nicht folgen, dass das in den mit der Entgegenhaltung D8 angegebenen gefriergetrockneten, den Wirkstoff Ifosfamid aufweisenden Zusammensetzungen enthaltene Natriumchlorid alleine als ein Hilfsstoff zur Einstellung der Isotonie anzusehen sei.

Die Neuheit ist auch für die mit dem erteilten Patentanspruch 4 angegebene Ifosfamid-Lösung gegeben. In keiner der dem Senat vorliegenden Dokumente werden nämlich Lösungen von Ifosfamid-Lyophilisaten, die Lactose als einzigen gerüstbildenden Hilfsstoff enthalten, mit Wasser als einzigem Lösungsmittel beschrieben.

Gegenüber den weiteren im Verfahren genannten Entgegenhaltungen ist die Neuheit von der Einsprechenden nicht bestritten worden. Betreffen sie doch entweder ein Hexit enthaltendes Ifosfamid-Lyophilisat (D2) bzw. alkoholische Lösungen des Ifosfamids (D6), Lyophilisate des Cyclophosphamids (D1) oder Angaben zu den Wirkstoffen Ifosfamid und Cyclophosphamid bzw. den Hilfsstoff Lactose (D3, D4, D5).

4. Die Bereitstellung des Ifosfamid-Lyophilisats gemäß Patentanspruch 1 und der Ifosfamid-Lösung gemäß Patentanspruch 4 beruhen auch auf einer erfindерischen Tätigkeit.

Wie im einleitenden Teil der Streitpatentschrift ausgeführt wird, muss Ifosfamid, ein Zytostatikum und Immunsuppressivum aus der Reihe der Stickstoff-Lost-Derivate und ein Isomer von Cyclophosphamid, aufgrund seiner starken Hygroskopie und seines niedrigen Schmelzpunktes bei möglichst niedriger Temperatur und unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit gelagert werden. Ferner ist Ifosfamid in wässriger Lösung nur begrenzt haltbar. Zur Umgehung dieser Probleme wird im Stand der Technik daher vorgeschlagen, Lyophilisate dieser Substanz unter Verwendung von Mannit oder Natriumchlorid als Gerüststoff bereit zu stellen. In diesem Zusammenhang wird jedoch, abgesehen davon, dass sich die Produkte entweder nicht sofort lösen bzw. aufwendiger herzustellen sind, als nachteilig angesehen, dass diese darüber hinaus eine weiterhin bestehende geringere Lagerstabilität und einen hohen Natriumgehalt aufweisen (vgl. Streitpatent [0002] bis [0008]).

Davon ausgehend liegt dem Streitpatent die Aufgabe zugrunde, ein Ifosfamid-Lyophilisat mit verbesserten Lösungseigenschaften und eine wässrige Ifosfamid-Lösung, worin Ifosfamid eine verbesserte Stabilität aufweist, bereitzustellen (vgl. Streitpatent S. 2 [0009] bis [0011]).

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung des im Patentanspruch 1 angegebenen Ifosfamid-Lyophilisates, das als einzigen gerüstbildenden Hilfsstoff Lactose enthält.

Als nächstgelegener Stand der Technik ist nach Auffassung des Senates die Entgegenhaltung D2 anzusehen. Diese nennt für Ifosfamid-Lyophilisate als einzigen gerüstbildenden Hilfsstoff ein Hexit, wie z. B. Mannit (vgl. Patentansprüche 1 und 2 sowie Beschreibung S. 5 Z. 36 bis 42). Streitpatentgemäß wird im Unterschied dazu dagegen Lactose als gerüstbildender Hilfsstoff vorgeschlagen. Dessen Verwendbarkeit – gegebenenfalls als Alternative zu Mannit – ist dem Fachmann im Zusammenhang mit einer verbesserten Kuchenbildung bei gefriergetrockneten Erzeugnissen auch bekannt (vgl. D5 S. 689 re. Sp. Abs. 3). Der Fachmann hat jedoch angesichts des im Verfahren genannten Standes der Technik und dabei insbesondere auch in Kenntnis der Entgegenhaltung D1 keine Veranlassung, im Falle des Ifosfamids Lactose als einen gerüstbildenden Hilfsstoff in Erwägung zu ziehen, wenn er vor die Aufgabe gestellt ist, die Stabilität von Ifosfamid-Lyophilisaten zu verbessern. Die Entgegenhaltung D1 befasst sich mit der Stabilität von Cyclophosphamid in gefriergetrocknetem Zustand, wobei ua Mannit und Lactose als gerüstbildende Hilfsstoffe Verwendung finden, mit denen - aufgrund ihrer Fähigkeit zur Kuchenbildung beizutragen - lyophilisierte Erzeugnisse herstellbar sind (vgl. S. 32 li./re. Sp. übergreifender Absatz). Im Zusammenhang damit vermittelt dieses Dokument dem Fachmann jedoch die Lehre, dass mit Mannit stabilere Zubereitungen bereitgestellt werden können als mit Lactose (vgl. S. 29 Abstract, S. 30 li. Sp. Abs. 3 (2)). Während nämlich bei beiden Zusammensetzungen dann ein nahezu vergleichbarer Abbau des Wirkstoffes zu beobachten ist, wenn sie in trockenem Zustand vorliegen (vgl. S. 33 li. Sp. Abs. 3 bis S. 34 li. Sp. Abs. 1 i. V. m. Fig. 6), nimmt die Stabilität von Cyclophosphamid-Mannit-Lyophilisaten dann zu, wenn diese Feuchtigkeit aufnehmen. Dagegen erfolgt bei gefriergetrockneten Produkten mit Lactose unter den gleichen Bedingungen weiterhin ein 30 %iger Abbau des

Wirkstoffes (vgl. S. 33 li. Sp. Abs. 1 und Abs. 2, die letzten zwei Sätze sowie S. 37 li. Sp. „Conclusions“).

Angesichts dieser Sachlage ist die Bereitstellung des beanspruchten Ifosamid-Lyophilisates, das als einzigen gerüstbildenden Hilfsstoff Lactose enthält, nicht als durch den Stand der Technik nahegelegt anzusehen. Dieses gilt umso mehr, wenn in Betracht gezogen wird, dass sich die beiden in Rede stehenden Wirkstoffe nur geringfügig unterscheiden (vgl. auch D4 S. 524 re. Sp. Z. 1 bis 3) und sich deshalb gegenüber den in D1 beschriebenen Gerüstbildnern, wie es von der Einsprechenden auch schriftsätzlich vorgetragen worden ist, vergleichbar verhalten sollten.

Somit konnte der Fachmann in Kenntnis des vorliegenden Standes der Technik nicht von vornherein erwarten, dass das beanspruchte Lyophilisat und wässrige Lösungen davon, wie sie mit dem Patentanspruch 4 angegeben werden, eine deutlich verbesserte Stabilität aufweisen (vgl. Streitpatent S. 5 [0023] sowie S. 6 „Vergleichsbeispiel“).

Die weiteren dem Senat vorliegenden Druckschriften können zu keiner anderen Beurteilung des Sachverhaltes Anlass geben.

5. Da – wie aufgezeigt – schon die Bereitstellung des Ifosamid-Lyophilisates nach Patentanspruch 1 die Kriterien der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit erfüllt, muss das Verfahren zu dessen Herstellung gemäß Patentanspruch 6 diese Voraussetzungen zwangsläufig erfüllen.

6. Die Gegenstände der erteilten Patentansprüche 1, 4 und 6 erfüllen somit alle Kriterien der Patentfähigkeit. Diese Ansprüche sind daher rechtsbeständig, mit ihnen haben die besonderen Ausführungsformen gemäß den Patentansprüchen 2 und 3, 5, 7 und 8, die das Ifosamid-Lyophilisat nach Patentanspruch 1,

eine Ifosfamid-Lösung nach Patentanspruch 4 und das Verfahren nach Patentanspruch 6 betreffen, gleichfalls Bestand.

gez.

Unterschriften