



BUNDESPATENTGERICHT

15 W (pat) 24/01

(Aktenzeichen)

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend das Patent 195 44 532

...

...

hat der 15. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts in der Sitzung vom 12. März 2003 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Kahr, des Richters Dr. Jordan, der Richterin Klante und des Richters Dr. Kellner

beschlossen:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Gründe

I.

Auf die am 29. November 1995 eingereichte Patentanmeldung 195 44 532.5-43 der P... GmbH in H...,
hat das Deutsche Patentamt ein Patent mit der Bezeichnung

"Verfahren zum Herstellen eines Doxorubicin-Lyophilisats"

erteilt. Veröffentlichungstag der Patenterteilung ist der 11. Dezember 1997. Inhaberin des Patents ist inzwischen die
S... AG.

Nach Prüfung des dagegen erhobenen Einspruchs hat die Patentabteilung 43 des Deutschen Patent- und Markenamts das Patent mit Beschluss vom 6. Juni 2001 in vollem Umfang aufrechterhalten.

Dem Beschluss lagen die Verfahrensansprüche 1 bis 5 der Streitpatentschrift mit folgendem Wortlaut zugrunde:

"1. Verfahren zum Herstellen eines Lyophilisats eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:

- a) Auflösen eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin in Wasser;
- b) Stehenlassen der wäßrigen Lösung des pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin bei 4°C bis 8°C, bis sich eine Gelstruktur ausgebildet hat;
- c) Gefriertrocknen der gelförmigen Lösung eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verfahrensstufe (a) eine 2-6 gew.-%ige Lösung eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin hergestellt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verfahrensstufe (a) eine 4 Gew.-%ige Lösung eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin hergestellt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von Doxorubicin Doxorubicin-Hydrochlorid eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von Doxorubicin Doxorubicin-Sulfat, Doxorubicin-Phosphat, Doxorubicin-Acetat, Doxorubicin-Succinat, Doxorubicin-Tartrat, Doxorubicin-Ascorbat, Doxorubicin-Citrat, Doxorubicin-Glutamat, Doxorubicin-Methansulfonat oder Doxorubicin-Ethansulfonat eingesetzt wird."

Die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage dieser Patentansprüche wurde damit begründet, dass das beanspruchte Verfahren im Hinblick auf den Stand der Technik gemäß der im Einspruch vorgebrachten Druckschriften (1) bis (4) neu sei und auch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

Gegen diesen Beschluss hat die Einsprechende Beschwerde eingelegt.

Zur Begründung ihrer Beschwerde hat sie schriftsätzlich im wesentlichen geltend gemacht, dass der Gegenstand des dem Beschluss zugrundeliegenden Patentanspruchs 1 im Hinblick auf die Literaturstelle "List; Paul Heinz: Arzneiformenlehre, 4. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1985, S 298-300" (2) und unter Berücksichtigung der zusätzlich eingeführten Literaturstelle "Bolotin, E.M. et al; Ammonium Sulfate Gradients for Efficient and Stable Remote Loading of Amphipathic Weak Bases into Liposomes and Ligandoliposomes; In: Journal of Liposome Research, 1994, 4(1), S 455-479" (5) auf keiner erfinderischen Tätigkeit beruhe. Im übrigen verweise sie auf das im Einspruchsschriftsatz geltend gemachte Vorbringen.

Die Einsprechende hat mit Schriftsatz vom 13. Januar 2003 beantragt,

den angefochtenen Beschluss aufzuheben und das Patent zu widerrufen.

Nach Ladung zur mündlichen Verhandlung hat die Einsprechende mit Schriftsatz vom 18. Februar 2003 auf ihre Beschwerdebegründung verwiesen und angekündigt, dass sie an der mündlichen Verhandlung nicht teilnehmen werde. Daraufhin ist der Verhandlungstermin vom 20. Februar 2003 von Amts wegen aufgehoben worden.

Die Patentinhaberin beantragt mit Schriftsatz vom 19. Februar 2003,

die Beschwerde zurückzuweisen.

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Inhalt der Akten verwiesen.

II.

Die Beschwerde der Einsprechenden ist zulässig (PatG § 73). Sie führt jedoch nicht zum Erfolg.

1. Bezüglich der Offenbarung der geltenden, in der Patentschrift veröffentlichten Patentansprüche bestehen keine Bedenken. Sie sind durch die ursprünglichen Ansprüche 5 bis 9 gedeckt.

2. Die Neuheit des beanspruchten Verfahrens wird von der Einsprechenden nicht bestritten. Sie ist auch gegeben, da die streitpatentgemäße Kombination von Verfahrensmerkmalen in keiner der von der Einsprechenden angeführten Druckschriften (1) bis (5) beschrieben wird.

3. Die Entwicklung des beanspruchten Verfahrens beruht auch auf erfinderischer Tätigkeit.

Als Aufgabe ist das Herstellen von Doxorubicin-Salzen in hochreiner Form zu sehen, die die bekannten Probleme beim Wiederauflösen in applizierbaren Lösungsmitteln nicht aufweisen (vgl Streitpatentschrift S 2 Z 53 iVm S 2 Z 14-18 und die der Öffentlichkeit im Rahmen der Akteneinsicht zur Verfügung stehenden Vergleichsversuche vom 13. Januar 1997; Bl 32-34 Patentakte). Der zuständige Fachmann ist ein Chemiker oder Apotheker mit Erfahrung in der Arzneimittelherstellung.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 gemäß Streitpatent.

Als nächstliegende Druckschrift kommt mit ihrem Gegenstand injizierbarer Lösungen, enthaltend ein Anthracyclinglycosid, insbesondere Doxorubicin, die DE 36 21 844 A1 (1) in Betracht. Darin wird jedoch gerade darauf hingewiesen, dass Lyophilisate von Doxorubicin-Salzen zu Schwierigkeiten beim erneuten Auflösen in Wasser neigen (A 1, A 4 iVm S 5 Z 17-25). Eine Gefriertrocknung eines Gels, das sich beim Stehenlassen der wässrigen Lösung eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin bei 4°C bis 8°C bilden würde, oder gar die Möglichkeit, dass nach einer solchen Gefriertrocknung die beschriebenen Probleme bei der Rekonstituierung des Salzes nicht auftreten würden, ist nicht angesprochen. Eine solche Lehre steht sogar im Gegensatz zur Aussage in (1).

Aus der Literaturstelle Bosanquet, Andrew G.; Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assays, In: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, S 1-10 (3) ist lediglich eine Information entnehmbar, dass Adriamycin (Doxorubicin) bei Konzentrationen ab etwa 0,001 mg/ml (0,002 mM) zur Selbstassoziation neigt (vgl S 4 reSp letzter vollständiger Absatz). Von einer Gelbildung im allgemeinen ist nicht die Rede; die Nennung einer "Dimerisierungskonstante" gibt in diesem Zusammenhang eher Anlass,

daraus keinen Schluss auf eine mögliche Gelbildung zu ziehen, weil bei Gelbildung die Assoziation vieler Moleküle zugrunde liegen muss.

Vergleicht man mit der gemäß Streitpatent bei Raumtemperatur klaren Einsatzlösung von 1,6 g Doxorubicin-Hydrochlorid in 40 ml Wasser (vgl S 3 Z 48-60, entsprechend 37 mg/ml oder 64 mM, also einer zigtausendfachen Konzentration gegenüber (3)), so kann der Hinweis aus (3) auch faktisch mit Gelbildung nichts zu tun haben. In (5) ist im übrigen eine 10 mMolare Lösung von Doxorubicin-Hydrochlorid ebenfalls als klar angesprochen (S 470, "Aggregation ..." Z 4-6).

Dem Auszug aus Budavary Susan: The Merk Index. 11. Auflage, Rahway N.J., Merck & Co. Inc., 1989, S 540-541, Stichwort "Doxorubicin" (4) sind nur die üblichen Daten zum Stoff zu entnehmen und allgemeine Hinweise zur Löslichkeit des Hydrochlorids (S 541).

Aber auch die Literaturstellen

List; Paul Heinz: Arzneiformenlehre, 4. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1985, S 298-300 (2)

und

Bolotin, E.M. et al; Ammonium Sulfate Gradients for Efficient and Stable Remote Loading of Amphipathic Weak Bases into Liposomes and Ligandoliposomes; In: Journal of Liposome Research, 1994, 4(1), S 455-479 (5) können weder einzeln noch in ihrer Zusammenschau zur streitpatentgemäßen Lehre führen.

In (2) wird lediglich ausgeführt, dass Gele nach Entfernen ihres flüchtigen Dispersionsmittels dieses später wieder begierig aufnehmen (vgl (2) S 299, "11.3. Eigenschaften der Gele", 2. Abs). Als Beispiel wird Silicagel mit seiner Eignung als Trocknungsmittel genannt. Von der Wiederherstellung einer Lösung aus einem getrockneten Gel und von der Entfernung der flüssigen Phase durch Gefriertrocknung ist nicht die Rede.

Die Literaturstelle (5) gibt, wie die Einsprechende geltend macht, auf S 474 im vorletzten Satz des ersten Absatzes einen Hinweis, dass Doxorubicin-Sulfat einen gelartigen Niederschlag bildet. Dieser trägt nach dem letzten Satz dieses Absatzes zur hervorragenden Aufnahme des Stoffes in die Liposomen bei. Demnach handelt es sich um einen entsprechenden Niederschlag in den Liposomen selbst.

Aus der Entgegenhaltung (5) ist demnach zwar die Existenz eines gelartigen Niederschlags von Doxorubicin-Sulfat bekannt, der durch Anwendung eines Salzgradienten in Liposomen entstanden ist, nicht jedoch die Ausbildung einer Gelstruktur in der Lösung eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes von Doxorubicin durch Stehenlassen einer klaren Lösung dieses Salzes bei 4 bis 8°C bzw auch nicht deren Gefriertrocknung zu reinem Doxorubicin-Salz.

In keiner der Druckschriften ist also in positiver Weise das Wiederherstellen von Lösungen von pharmazeutisch annehmbaren Doxorubicin-Salzen aus einem Lyophilisat dargestellt.

Selbst das begierige Wiederaufnehmen des Dispergiermittels nach Entfernen aus einem Gel liefert gemäß (2) erst nur wieder das Gel und keine klare Lösung (vgl (2) S 299, "11.3. Eigenschaften der Gele", 2. Abs, insbesondere im Zusammenhang mit dem ersten Absatz; Beispiel Vaseline).

Unter diesen Umständen kann auch ein Zusammenlesen von (2) mit (5), also die ergänzende Anwendung der Kenntnis, dass Doxorubicin-Hydrochlorid-Lösungen bei Zusatz von Sulfatsalzen (im Zusammenhang mit der Beladung von Liposomen) zur Bildung eines gelartigen Niederschlags neigen, nicht zu dem Gedanken führen, dass Gelstrukturen auch durch Stehenlassen von Doxorubicin-Salzen unter Kühlung entstehen könnten und dass anschließendes Trocknen (insbesondere Gefriertrocknen) und Wiederauflösen zu reinen Lösungen des Salzes führen könnten. Ein Entfernen des Lösungsmittels aus den gelartigen Strukturen und anschlie-

ßendes Wiederauflösen des Doxorubicin-Salzes haben weder in (2) noch in (5) eine Bedeutung.

Aus keiner der angezogenen Druckschriften geht also allein oder in Kombination mit anderen hervor, dass gerade das Stehenlassen eines in Wasser aufgelösten Doxorubicin-Salzes zu einem Gel führen würde, das nach Lyophilisieren ein reines Produkt liefert, welches einfach wieder aufzulösen ist. Aus (1) ergibt sich sogar eher ein Vorurteil gegen den Einsatz der Gefriertrocknung im Zusammenhang mit Doxorubicin.

Das Auffinden der streitpatentgemäßen Lösung war demnach nicht nahegelegt.

Nach alledem ist der Gegenstand des geltenden Patentanspruchs 1 neu und beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit, so dass dieser Anspruch Bestand hat.

Das gleiche gilt für die auf den Patentanspruch 1 rückbezogenen Ansprüche 2 bis 5, die bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens nach Patentanspruch 1 betreffen.

Kahr

Jordan

Klante

Kellner

Pü