

**Entscheidung der Technischen
Beschwerdekammer 3.3.01 vom
24. Mai 2011
T 777/08 – 3.3.01**
(Übersetzung)

ZUSAMMENSETZUNG DER KAMMER:

Vorsitzender:

P. Ranguis

Mitglieder:

L. Seymour, D. S. Rogers

Patentinhaber/Beschwerdeführer:

Warner-Lambert Company LLC

Einsprechender/Beschwerdegegner:

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Stichwort:

Atorvastatinpolymorphe/
WARNER-LAMBERT

WARNER-LAMBERT

Artikel: 56 EPÜ

Schlagwort:

"erfinderische Tätigkeit (verneint) – vorhersehbare Verbesserungen durch kristalline Formen gegenüber amorphen Formen"

Leitsätze

I. Am Prioritätstag des Streitpatents hätte der Fachmann auf dem Gebiet der Arzneimittelentwicklung gewusst, dass Polymorphie ein verbreitetes Phänomen bei Molekülen ist, die für die pharmazeutische Industrie interessant sind, und dass es sich empfiehlt, schon in einer frühen Phase der Arzneimittelentwicklung nach Polymorphen zu suchen. Mit den entsprechenden Routineverfahren hierfür wäre er vertraut gewesen. Die bloße Bereitstellung einer kristallinen Form einer bekannten pharmazeutisch wirksamen Verbindung kann daher nicht als erfinderisch angesehen werden, sofern kein technisches Vorurteil zu überwinden war und keine unerwartete Eigenschaft vorliegt.

II. Ausgehend von der amorphen Form einer pharmazeutisch wirksamen Verbindung als nächstliegendem Stand der Technik würde der Fachmann eindeutig erwarten, dass sich die Aufgabe der Bereitstellung eines Erzeugnisses mit verbesserten Filtrations- und Trocknungseigenschaften durch eine kristalline Form dieser Verbindung lösen ließe. Eine willkürliche Auswahl eines spezifischen Polymorphs aus einer Gruppe gleichermaßen geeigneter Kandidaten kann nicht als erfinderisch angesehen werden.

**Decision of Technical Board of
Appeal 3.3.01 dated 24 May 2011
T 777/08 – 3.3.01**
(Language of the proceedings)

COMPOSITION OF THE BOARD:

Chairman:

P. Ranguis

Members:

L. Seymour, D. S. Rogers

Patent proprietor/Appellant:

Warner-Lambert Company LLC

Opponent/Respondent:

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Headword:

Atorvastatin polymorphs/
WARNER-LAMBERT

WARNER-LAMBERT

Article: 56 EPC

Keyword:

"Inventive step (no) – foreseeable improvement of crystalline vs. amorphous forms"

Headnote

I. At the priority date of the patent in suit, the skilled person in the field of pharmaceutical drug development would have been aware of the fact that instances of polymorphism were commonplace in molecules of interest to the pharmaceutical industry, and have known it to be advisable to screen for polymorphs early on in the drug development process. Moreover, he would be familiar with routine methods of screening. Consequently, in the absence of any technical prejudice and in the absence of any unexpected property, the mere provision of a crystalline form of a known pharmaceutically active compound cannot be regarded as involving an inventive step.

II. When starting from the amorphous form of a pharmaceutically active compound as closest prior art, the skilled person would have a clear expectation that a crystalline form thereof would provide a solution to the problem of providing a product having improved filterability and drying characteristics. The arbitrary selection of a specific polymorph from a group of equally suitable candidates cannot be viewed as involving an inventive step.

**Décision de la Chambre de recours
technique 3.3.01, en date du
24 mai 2011
T 777/08 – 3.3.01**
(Traduction)

COMPOSITION DE LA CHAMBRE :

Président :

P. Ranguis

Membres :

L. Seymour, D. S. Rogers

Titulaire du brevet/requérant :

Warner-Lambert Company LLC

Opposant/intimé :

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Référence :

Polymorphes de l'atorvastatine/
WARNER-LAMBERT

WARNER-LAMBERT

Article : 56 CBE

Mot-clé :

"Activité inventive (non) – avantages prévisibles des formes cristallines par rapport aux formes amorphes"

Sommaire

I. A la date de priorité du brevet litigieux, l'homme du métier dans le domaine du développement des médicaments aurait su que le polymorphisme est un phénomène répandu dans les molécules intéressantes l'industrie pharmaceutique, et qu'il est conseillé de rechercher les polymorphes à un stade précoce du développement d'un médicament. Il aurait par ailleurs été bien au courant des procédés habituels de criblage. Par conséquent, en l'absence de préjugé technique et en l'absence de propriété inattendue, le simple fait de fournir une forme cristalline d'un composé pharmaceutique actif connu ne peut être considéré comme impliquant une activité inventive.

II. Partant de la forme amorphe d'un composé pharmaceutique actif comme état de la technique le plus proche, l'homme du métier s'attendrait manifestement à ce qu'une forme cristalline de ce composé résolve le problème consistant à fournir un produit ayant des caractéristiques améliorées du point de vue de la filtrabilité et du séchage. Le choix arbitraire d'un polymorphe spécifique dans un groupe de candidats pouvant pareillement convenir ne peut être considéré comme impliquant une activité inventive.

III. Eine potenziell geringere Löslichkeit und Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form würde den Fachmann auf dem Gebiet der Arzneimittelentwicklung nicht davon abhalten, sich um die Herstellung einer kristallinen Form zu bemühen, sondern würde von ihm als Teil der Gesamtbilanz der zu erwartenden Vor- und Nachteile dieser zwei Feststoffkategorien gesehen.

III. The skilled person in the field of drug development would not be dissuaded from attempting to obtain a crystalline form by the prospect of a potential loss of solubility and bioavailability when compared to the amorphous form, but would rather regard this as being a matter of trade-off between the expected advantages and disadvantages of these two classes of solid-state forms.

III. La perspective d'une éventuelle perte de solubilité et de biodisponibilité par rapport à la forme amorphe ne dissuaderait nullement l'homme du métier dans le domaine du développement de médicaments de tenter d'obtenir une forme cristalline. Il considérerait plutôt qu'il s'agit là d'une question de compromis entre les avantages et inconvénients attendus de ces deux classes de forme solide.

Sachverhalt und Anträge

I. Das Streitpatent (europäisches Patent Nr. 1 148 049) wurde auf die Anmeldung Nr. 01 116 338.3 erteilt, eine Teilanmeldung zur Stammanmeldung EP-A-0 848 705, die ihrerseits auf der internationalen Anmeldung WO 97/03959 beruhte. Es umfasst 14 Ansprüche betreffend kristalline Atorvastatinhydrate der Formen II und IV sowie entsprechende pharmazeutische Zusammensetzungen und Verwendungen.

Der unabhängige Anspruch 7 in der erteilten Fassung lautet wie folgt (vollständige chemische Bezeichnung von Atorvastatin von der Kammer ausgeschlossen):

"7. Kristallines Atorvastatin (...) -Hydrat der Form IV mit einem Pulver-Röntgenbeugungsmuster, das die folgenden unter Verwendung von $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung ermittelten 2θ -Werte enthält: 7,997 und 9,680."

II. Es wurde Einspruch eingelegt und beantragt, das Patent gemäß Artikel 100 c), 100 b) und 100 a) EPÜ (mangelnde Neuheit und mangelnde erfinderische Tätigkeit) in vollem Umfang zu widerrufen.

III. Im Einspruchs-/Beschwerdeverfahren wurden unter anderem folgende Dokumente angeführt:

(1) WO 94/16693

(2) EP-A-0 409 281

(10) S. Byrn et al., Pharmaceutical Research, Juli 1995, 12(7), 945 - 954

(25) Bericht GMS-CFEP-2007-20, "Filtration and Drying Study on Amorphous and Form IV Atorvastatin Calcium", eingereicht in der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung

Summary of facts and submissions

I. The patent in suit (European patent No. 1 148 049) was filed under patent application number 01 116 338.3, as a divisional application of the parent application EP-A-0 848 705, based on international application WO 97/03959. It was granted on the basis of fourteen claims relating to forms II and IV of crystalline atorvastatin hydrate, and corresponding pharmaceutical compositions and uses.

Independent claim 7 as granted read as follows (full chemical name of atorvastatin omitted by the board):

"7. Crystalline Form IV atorvastatin (...) hydrate having an X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 7.997 and 9.680."

II. An opposition was filed and revocation of the patent in its entirety requested pursuant to Articles 100(c), 100(b) and 100(a) EPC (lack of novelty and inventive step).

III. The following documents were cited *inter alia* during the opposition/appeal proceedings:

(1) WO 94/16693

(2) EP-A-0 409 281

(10) S Byrn et al., Pharmaceutical Research, July 1995, 12(7), 945 - 954

(25) Report filed at oral proceedings before the opposition division, GMS-CFEP-2007-20, "Filtration and Drying Study on Amorphous and Form IV Atorvastatin Calcium"

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet litigieux (brevet européen n° 1 148 049) a été délivré pour la demande de brevet n° 01 116 338.3, à savoir une demande divisionnaire de la demande initiale EP-A-0 848 705, fondée à son tour sur la demande internationale WO 97/03959. Il a été délivré sur la base de quatorze revendications portant sur les formes cristallines II et IV d'hydrate d'atorvastatine et sur des compositions et utilisations pharmaceutiques correspondantes.

La revendication indépendante 7 telle que délivrée s'énonce comme suit (nom chimique complet de l'atorvastatine omis par la Chambre) :

"7. La forme cristalline IV d'hydrate d'atorvastatine [...] ayant un diagramme de diffraction de poudres aux rayons X présentant les valeurs 2θ suivantes mesurées avec la raie $\text{K}\alpha$ du cuivre : 7,997 et 9,680."

II. Une opposition a été formée et la révocation du brevet dans son intégralité a été demandée au titre des articles 100(c), 100(b) et 100(a) CBE (absence de nouveauté et d'activité inventive).

III. Les documents suivants ont notamment été cités pendant la procédure d'opposition/de recours :

(1) WO 94/16693

(2) EP-A-0 409 281

(10) S Byrn et al., Pharmaceutical Research, juillet 1995, 12(7), 945 - 954

(25) Rapport produit lors de la procédure orale devant la division d'opposition, GMS-CFEP-2007-20, "Filtration and Drying Study on Amorphous and Form IV Atorvastatin Calcium"

(27) B. C. Hancock et al., Pharmaceutical Research, Juni 1995, 12(6), 799 - 806

(28) M. Bavin, Chemistry & Industry, 21. August 1989, 527 - 529

(30) Bericht EC20082069.02.01 vom 23. Februar 2009, eingereicht mit Schreiben der Beschwerdeführerin vom 26. April 2011

IV. Die Beschwerde richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung, das Patent nach Artikel 101 (2) und (3) b) EPÜ zu widerrufen.

Der Entscheidung lagen ein Hauptantrag (die Ansprüche in der erteilten Fassung), ein mit Schreiben vom 21. September 2007 eingereichter erster Hilfsantrag sowie ein in der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung eingereichter zweiter Hilfsantrag zugrunde.

Es wurde festgestellt, dass der Hauptantrag nicht den Erfordernissen des Artikels 100 c) EPÜ entsprach.

Der erste und der zweite Hilfsantrag genügten laut Einspruchsabteilung den Erfordernissen der Artikel 100 c), 123 (2) und (3) sowie 100 b) EPÜ.

Die Neuheit wurde ebenfalls anerkannt, da keine Nachweise dafür vorgelegt worden seien, dass die in Beispiel A des Dokuments (1) und in Beispiel 10 des Dokuments (2) erhaltenen Produkte die gleichen Pulver-Röntgenbeugungsmuster bzw. Festkörper-¹³C-NMR-Spektren aufwiesen wie die beanspruchten kristallinen Formen.

Bei der Prüfung der erfinderischen Tätigkeit wertete die Einspruchsabteilung die Dokumente (1) und (2) als nächstliegenden Stand der Technik und sah die zu lösende Aufgabe in der Bereitstellung weiterer kristalliner Formen von Atorvastatin, die gegenüber den im Stand der Technik offenbarten überraschende Eigenschaften haben. Die vorgelegten Vergleichsdaten hielt die Einspruchsabteilung nicht für relevant, weil für den Vergleich die amorphe und nicht die in den Dokumenten (1) und (2) offenbarte kristalline Form als Feststoffform gewählt worden sei. Im Übrigen könne die erfinderische Tätigkeit selbst dann nicht auf

(27) B C Hancock et al., Pharmaceutical Research, June 1995, 12(6), 799 - 806

(28) M Bavin, Chemistry & Industry, 21 August 1989, 527 - 529

(30) Report EC20082069.02.01 dated 23 February 2009, filed with appellant's letter of 26 April 2011

IV. The appeal lies from the decision of the opposition division revoking the patent under Article 101(2),(3)(b) EPC.

The decision was based on a main request (the claims as granted), a first auxiliary request filed with letter of 21 September 2007, and a second auxiliary request filed during the oral proceedings before the opposition division.

The main request was found not to comply with the requirements of Article 100(c) EPC.

Concerning the first and second auxiliary requests, the opposition division was of the opinion that the requirements of Articles 100(c), 123(2),(3) and 100(b) EPC were satisfied.

Novelty was also acknowledged since no evidence had been provided that the products obtained in example A of document (1) and example 10 of document (2) exhibited the same X-ray powder diffraction patterns or solid state ¹³C NMR spectra as the crystalline forms claimed.

With respect to the issue of inventive step, the opposition division identified documents (1) and (2) as representing the closest prior art, and defined the problem to be solved as lying in the provision of further crystalline forms of atorvastatin having surprising effects compared to that disclosed in the prior art. The opposition division did not consider the comparative data provided to be pertinent since the solid-state form chosen for comparison was the amorphous form rather than the crystalline form as disclosed in documents (1) and (2). Moreover, the opposition division argued that, even were the amorphous

(27) B C Hancock et al., Pharmaceutical Research, juin 1995, 12(6), 799 - 806

(28) M Bavin, Chemistry & Industry, 21 août 1989, 527 - 529

(30) Rapport EC20082069.02.01 daté du 23 février 2009, produit avec la lettre du requérant datée du 26 avril 2011.

IV. Le recours est dirigé contre la décision de la division d'opposition révoquant le brevet au titre de l'article 101(2) et (3)b) CBE.

La décision était fondée sur une requête principale (revendications du brevet tel que délivré), une première requête subsidiaire déposée par lettre en date du 21 septembre 2007, et une seconde requête subsidiaire déposée lors de la procédure orale devant la division d'opposition.

Il a été décidé que la requête principale ne satisfaisait pas aux exigences de l'article 100c) CBE.

Concernant les première et seconde requêtes subsidiaires, la division d'opposition a estimé qu'il était satisfait aux exigences des articles 100c), 123(2) et (3), et 100b) CBE.

La nouveauté a également été reconnue, car il n'a pas été prouvé que les produits obtenus dans l'exemple A du document (1) et dans l'exemple 10 du document (2) présentaient les mêmes diagrammes de diffraction de poudres aux rayons X ou les mêmes spectres de RMN ¹³C à l'état solide que les formes cristallines revendiquées.

Concernant l'activité inventive, la division d'opposition a identifié les documents (1) et (2) comme représentant l'état de la technique le plus proche, et défini le problème à résoudre comme consistant à fournir d'autres formes cristallines de l'atorvastatine dotées d'effets surprenants par rapport à ceux divulgués dans l'art antérieur. La division d'opposition n'a pas jugé pertinentes les données comparatives fournies, car la forme solide choisie aux fins de comparaison était la forme amorphe, et non pas la forme cristalline divulguée dans les documents (1) et (2). La division d'opposition a en outre fait valoir que, même si

die vorgelegten Vergleichsdaten gestützt werden, wenn die amorphe Form als Vergleichsmaßstab anerkannt würde, weil der Fachmann bei kristallinen Formen im Vergleich zu amorphen Formen eine Verbesserung von Stabilität, Filtrierbarkeit und Trocknungseigenschaften erwarten würde.

V. Die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) legte gegen diese Entscheidung Beschwerde ein. Ihr Hauptantrag war identisch mit dem in der angefochtenen Entscheidung geprüften ersten Hilfsantrag.

VI. In ihrer Erwiderung vom 6. November 2008 ging die Beschwerdegegnerin (Einsprechende) nicht auf die Frage der Neuheit ein, sondern hielt ihren Einwand wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit aufrecht, wobei sie sich auf die Begründung der Einspruchsabteilung in der angefochtenen Entscheidung (s. Nr. IV oben) berief. In einem Schreiben vom 23. Dezember 2008 verwies die Beschwerdegegnerin auf die von dieser Kammer in einer anderen Zusammensetzung getroffene Entscheidung T 1066/03, die für den Einspruchsgrund nach Artikel 100 b) EPÜ relevant sei.

VII. In einer der Ladung zur mündlichen Verhandlung beigefügten Mitteilung legte die Kammer ihre vorläufige Stellungnahme zu mehreren Fragen dar und führte die zwei weiteren, vorstehend unter Nummer III aufgelisteten Dokumente (27) und (28) an, die zur Beurteilung des allgemeinen Fachwissens am Prioritätstag des Streitpatents dienen.

VIII. Mit Schreiben vom 26. April 2011 reichte die Beschwerdeführerin einen neuen Hauptantrag mit Ansprüchen ein, die kristallines Atorvastatinhydrat der beiden Formen II und IV betreffen, sowie einen Hilfsantrag, der nur die Form IV betrifft. Anspruch 3 des Hauptantrags ist identisch mit Anspruch 1 des Hilfsantrags und lautet wie folgt:

3. Kristallines Atorvastatin (d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz)-Hydrat der Form IV, gekennzeichnet durch das folgende Pulver-Röntgenbeugungsmuster,

form to be accepted as a valid point of comparison, an inventive step could not be based on the comparative data provided, since the skilled person would expect improvements in stability, filtration and drying with crystalline forms as compared to amorphous forms.

V. The appellant (patentee) lodged an appeal against this decision. Its main request was identical to the first auxiliary request considered in the decision under appeal.

VI. In its response of 6 November 2008, the respondent (opponent) did not refer to the issue of novelty, but maintained its objection of lack of inventive step, with reference to the reasoning of the opposition division in the decision under appeal (cf. point IV above). In its letter of 23 December 2008, the respondent referred to decision T 1066/03, issued by this board in a different composition, as being relevant to the ground of opposition under Article 100(b) EPC.

VII. In a communication sent as annex to the summons to oral proceedings, the board expressed its preliminary opinion on a number of issues, and cited two further documents (27) and (28), as listed under point III above, as being relevant to the assessment of common general knowledge at the priority date of the patent in suit.

VIII. With letter of 26 April 2011, the appellant filed a new main request containing claims relating to both forms II and IV of crystalline atorvastatin hydrate, and an auxiliary request relating only to form IV. Claim 3 of the main request is identical to claim 1 of the auxiliary request, and reads as follows:

3. Crystalline Form IV atorvastatin (i.e. [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt) hydrate characterised by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2,

la forme amorphe était acceptée comme point de comparaison valable, l'activité inventive ne pouvait se fonder sur les données comparatives fournies, puisque l'homme du métier s'attendrait à ce que les formes cristallines apportent, par rapport aux formes amorphes, des améliorations quant à la stabilité, la filtrabilité et le séchage.

V. Le requérant (titulaire du brevet) a formé un recours contre cette décision. Sa requête principale était identique à la première requête subsidiaire examinée dans la décision attaquée.

VI. Dans sa réponse du 6 novembre 2008, l'intimé (opposant) n'a pas soulevé la question de la nouveauté, mais a maintenu son objection pour absence d'activité inventive, excipant du raisonnement tenu par la division d'opposition dans la décision attaquée (cf. point IV ci-dessus). Dans sa lettre du 23 décembre 2008, l'intimé s'est référé à la décision T 1066/03, rendue par la présente Chambre siégeant dans une composition différente, comme étant pertinente pour le motif d'opposition au titre de l'article 100b) CBE.

VII. Dans une notification annexée à la citation à la procédure orale, la Chambre a exposé son avis préliminaire sur plusieurs questions et cité deux autres documents – les documents (27) et (28) énumérés au point III ci-dessus – comme étant pertinents pour l'évaluation des connaissances générales à la date de priorité du brevet litigieux.

VIII. Par lettre du 26 avril 2011, le requérant a déposé une nouvelle requête principale contenant des revendications portant à la fois sur les formes cristallines II et IV d'hydrate d'atorvastatine, ainsi qu'une requête subsidiaire portant uniquement sur la forme IV. La revendication 3 de la requête principale, identique à la revendication 1 de la requête subsidiaire, s'énonce comme suit :

3. La forme cristalline IV d'hydrate d'atorvastatine (c'est-à-dire l'hydrate de l'hémisels calcique de l'acide de [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophényl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoïque), ayant un diagramme de diffraction de poudres

ausgedrückt durch die unter Verwendung von CuK_α -Strahlung ermittelten 2θ -Werte, d-Abstände und relativen Intensitäten bei einer relativen Intensität von >15 %:

| 2θ | d | Relative Intensität (>15%) |
|-----------|---------|----------------------------|
| 4,889 | 18,605 | 38,45 |
| 5,424 | 16,2804 | 20,12 |
| 5,940 | 14,8660 | 17,29 |
| 7,997 | 11,0465 | 100,00 |
| 9,680 | 9,1295 | 67,31 |
| 10,416 | 8,4859 | 20,00 |
| 12,355 | 7,1584 | 19,15 |
| 17,662 | 5,0175 | 18,57 |
| 18,367 | 4,8265 | 23,50 |
| 19,200 | 4,6189 | 18,14 |
| 19,569 | 4,5327 | 54,79 |
| 21,723 | 4,0879 | 17,99 |
| 23,021 | 3,8602 | 28,89 |
| 23,651 | 3,7587 | 33,39 |
| 24,143 | 3,6832 | 17,23 |

d-spacings, and relative intensities with a relative intensity of >15% measured using CuK_α radiation:

| 2θ | d | Relative Intensity (>15%) |
|-----------|---------|---------------------------|
| 4.889 | 18.605 | 38.45 |
| 5.424 | 16.2804 | 20.12 |
| 5.940 | 14.8660 | 17.29 |
| 7.997 | 11.0465 | 100.00 |
| 9.680 | 9.1295 | 67.31 |
| 10.416 | 8.4859 | 20.00 |
| 12.355 | 7.1584 | 19.15 |
| 17.662 | 5.0175 | 18.57 |
| 18.367 | 4.8265 | 23.50 |
| 19.200 | 4.6189 | 18.14 |
| 19.569 | 4.5327 | 54.79 |
| 21.723 | 4.0879 | 17.99 |
| 23.021 | 3.8602 | 28.89 |
| 23.651 | 3.7587 | 33.39 |
| 24.143 | 3.6832 | 17.23 |

aux rayons X exprimé en termes de valeurs 2θ , d'espacements d, et d'intensités relatives, avec une intensité relative >15%, mesurés avec la raie K_α du cuivre :

| 2θ | d | Intensité relative (>15%) |
|-----------|---------|---------------------------|
| 4,889 | 18,605 | 38,45 |
| 5,424 | 16,2804 | 20,12 |
| 5,940 | 14,8660 | 17,29 |
| 7,997 | 11,0465 | 100,00 |
| 9,680 | 9,1295 | 67,31 |
| 10,416 | 8,4859 | 20,00 |
| 12,355 | 7,1584 | 19,15 |
| 17,662 | 5,0175 | 18,57 |
| 18,367 | 4,8265 | 23,50 |
| 19,200 | 4,6189 | 18,14 |
| 19,569 | 4,5327 | 54,79 |
| 21,723 | 4,0879 | 17,99 |
| 23,021 | 3,8602 | 28,89 |
| 23,651 | 3,7587 | 33,39 |
| 24,143 | 3,6832 | 17,23 |

IX. Am 24. Mai 2011 fand die mündliche Verhandlung vor der Kammer statt.

IX. Oral proceedings were held before the board on 24 May 2011.

IX. Une procédure orale s'est tenue devant la Chambre le 24 mai 2011.

X. Das Vorbringen der Beschwerdeführerin lässt sich, soweit es entscheidungserheblich ist, wie folgt zusammenfassen:

X. The appellant's arguments, insofar as they are relevant to the present decision, may be summarised as follows:

X. Les arguments du requérant, dans la mesure où ils sont pertinents pour la présente décision, peuvent se résumer comme suit :

Nach Auffassung der Beschwerdeführerin stellt die aus den Dokumenten (1) und (2) bekannte amorphe Form von Atorvastatin den nächstliegenden Stand der Technik dar. Die zu lösende Aufgabe liege in der Bereitstellung einer alternativen Form von Atorvastatin mit verbesserten Filtrations- und Trocknungseigenschaften. Diese Aufgabe sei, wie die Filtrationsversuche in Dokument (25) zeigten, durch die nun beanspruchten spezifischen Polymorphe gelöst worden. Das Dokument (10) erkannte die Beschwerdeführerin zwar nicht als Stand der Technik im Sinne des Artikels 54 (2) EPÜ an, zog es aber zur Stützung ihres Arguments heran, dass dem Fachmann allgemein bekannt sei, dass amorphe Formen generell eine höhere Löslichkeit und Bioverfügbarkeit hätten als ihre kristallinen Entsprechungen. Der Fachmann habe daher keinen Anreiz, letztere als Lösung für die oben genannte Aufgabe in Betracht zu ziehen. Er habe auf der Grundlage des angeführten Stands der Technik nicht vorhersehen können, dass die beanspruchten spezifischen Polymorphe die nachgewiesenen verbesserten Eigenschaften aufweisen würden, durch die sie sich leichter im großen Maßstab verarbeiten ließen.

The appellant considered that the known amorphous form of atorvastatin as obtained in documents (1) and (2) represented the closest prior art. The problem to be solved lay in the provision of an alternative form of atorvastatin having improved characteristics with respect to filterability and drying. This problem had been solved by means of the specific polymorphs now claimed, as demonstrated by the results of the filtration experiments presented in document (25). Although denying that it represented a prior art document in the sense of Article 54(2) EPC, the appellant referred to document (10) in order to support its position that it was part of the general knowledge of the person skilled in the art that amorphous forms were generally more soluble and bioavailable than their crystalline counterparts. Therefore, the skilled person would have no incentive to look to the latter as a solution to the above-mentioned problem. Based on the cited prior art, the skilled person could not have predicted that the specific polymorphs claimed would show the improved properties demonstrated, which made them more amenable to large-scale processing.

Le requérant a estimé que la forme amorphe connue de l'atorvastatine obtenue dans les documents (1) et (2) représente l'état de la technique le plus proche. Le problème à résoudre consiste à fournir une autre forme d'atorvastatine ayant des caractéristiques de filtrabilité et de séchage améliorées. Ledit problème a été résolu au moyen des polymorphes spécifiques revendiqués à présent, comme le montrent les résultats des expériences de filtrage présentés dans le document (25). Tout en niant que le document (10) représente un document de l'état de la technique au sens de l'article 54(2) CBE, le requérant s'en est prévalu pour arguer que les connaissances générales de l'homme du métier lui enseignent que les formes amorphes ont généralement une solubilité et une biodisponibilité plus élevées que leurs homologues cristallines. L'homme du métier ne serait donc pas incité à se tourner vers ces dernières pour résoudre le problème susmentionné. Sur la base de l'état de la technique cité, l'homme du métier n'aurait pas pu prévoir que les polymorphes spécifiques revendiqués auraient les propriétés améliorées, démontrées, qui facilitent leur traitement à grande échelle.

XI. Die Beschwerdegegnerin bestätigte in der mündlichen Verhandlung, dass sie gegen die neu eingereichten Anträge, insbesondere im Hinblick auf Artikel 100 c) EPÜ, keine formalen Einwände habe. Zur Frage der ausreichenden Offenbarung verwies sie auf aktenkundiges früheres Vorbringen. Die Neuheitseinwände wurden nicht aufrechterhalten. Bei der Erörterung der erfinderischen Tätigkeit berief sich die Beschwerdegegnerin nochmals auf die Begründung der Einspruchsabteilung in der angefochtenen Entscheidung.

XII. Die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des Hauptantrags oder ersatzweise des Hilfsantrags, die beide mit Schreiben vom 26. April 2011 eingereicht worden waren.

Die Beschwerdegegnerin (Einsprechende) beantragte die Zurückweisung der Beschwerde.

XIII. Am Ende der mündlichen Verhandlung verkündete die Kammer ihre Entscheidung.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

2. *Änderungen (Artikel 100 c), 123 (2) und (3) EPÜ*

Die Kammer ist der Überzeugung, dass die geänderten Ansprüche gemäß dem Hauptantrag und dem Hilfsantrag formal gewährbar sind. Dies wurde von der Beschwerdegegnerin nicht bestritten.

3. *Ausreichende Offenbarung (Artikel 100 b), 83 EPÜ*

Angesichts des Ausgangs dieses Beschwerdeverfahrens unter dem Aspekt der erfinderischen Tätigkeit (s. Nr. 5 der Entscheidungsgründe unten) erübrigt es sich, die Frage der ausreichenden Offenbarung zu erörtern.

4. *Neuheit (Artikel 52 (1), 54 EPÜ)*

In dem als Dokument (30) eingereichten Versuchsbericht zeigt die Beschwerdeführerin, dass man bei Wiederholung des Umkristallisationsschritts unter denselben Bedingungen wie in Beispiel A von Dokument (1) und Beispiel 10 von Dokument (2) einen amorphen Feststoff erhält. Daher ist die Kammer überzeugt,

XI. The respondent confirmed at oral proceedings that it had no formal objections to the newly filed requests, in particular as regards Article 100(c) EPC. With respect to the issue of sufficiency of disclosure, the respondent referred to previous submissions on file. The objections with regard to novelty were not maintained. On the issue of inventive step, the respondent again referred to the reasoning of the opposition division in the decision under appeal.

XII. The appellant (patentee) requested that the decision under appeal be set aside and that the patent be maintained on the basis of the main request or alternatively on the basis of the auxiliary request, both filed under cover of the letter dated 26 April 2011.

The respondent (opponent) requested that the appeal be dismissed.

XIII. At the end of the oral proceedings, the decision of the board was announced.

Reasons for the decision

1. The appeal is admissible.

2. *Amendments (Articles 100(c), 123(2),(3) EPC)*

The board is satisfied that the amended claims according to the main request and auxiliary request are formally allowable. This was not contested by the respondent.

3. *Sufficiency of disclosure (Articles 100(b), 83 EPC)*

In view of the outcome of these appeal proceedings on the question of inventive step (see point 5 below), it is not necessary to discuss sufficiency of disclosure.

4. *Novelty (Articles 52(1), 54 EPC)*

In the experimental report filed as document (30), the appellant has demonstrated that repetition of the "recrystallisation" step under the conditions used in example A of document (1) and example 10 of document (2) yields an amorphous solid. Accordingly, the board is satisfied that the claimed polymorphs

XI. L'intimé a confirmé lors de la procédure orale qu'il n'élevait aucune objection formelle à l'encontre des nouvelles requêtes, notamment en égard à l'article 100c) CBE. Pour ce qui est de la suffisance de l'exposé, l'intimé s'est référé aux moyens précédemment consignés dans le dossier. Les objections relatives à la nouveauté n'ont pas été maintenues. En ce qui concerne la question de l'activité inventive, l'intimé s'est à nouveau référé au raisonnement que la division d'opposition a développé dans la décision attaquée.

XII. Le requérant (titulaire du brevet) a demandé que la décision attaquée soit annulée et que le brevet soit maintenu sur la base de la requête principale ou, alternativement, sur la base de la requête subsidiaire, toutes deux présentées par lettre datée du 26 avril 2011.

L'intimé (opposant) a demandé que le recours soit rejeté.

XIII. Au terme de la procédure orale, la Chambre a prononcé sa décision.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.

2. *Modifications (articles 100c), 123(2) et (3) CBE*

La Chambre estime que les revendications modifiées selon la requête principale et la requête subsidiaire sont admissibles formellement. Cela n'a pas été contesté par l'intimé.

3. *Suffisance de l'exposé (articles 100b) et 83 CBE*

Vu l'issue du présent recours concernant la question de l'activité inventive (cf. point 5 ci-dessous), il n'est pas nécessaire d'examiner la suffisance de l'exposé.

4. *Nouveauté (articles 52(1) et 54 CBE)*

Dans le compte rendu d'expérimentation présenté comme document (30), le requérant a démontré qu'en répétant l'étape de "recrystallisation" dans les conditions de l'exemple A du document (1) et de l'exemple 10 du document (2), on obtenait un solide amorphe. Par conséquent, la Chambre estime que

dass die im Haupt- und Hilfsantrag beanspruchten Polymorphe von Atorvastatinhydrat gegenüber dem angezogenen Stand der Technik neu sind. Diese Feststellung wurde von der Beschwerdeführerin nicht angefochten.

*5. Erfindersische Tätigkeit
(Artikel 52 (1), 56 EPÜ)*

5.1 Wie vorstehend unter Nummer VIII ausgeführt, sind Anspruch 3 des Hauptantrags und Anspruch 1 des Hilfsantrags identisch und beziehen sich auf kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV.

Die Kammer ist wie die Beschwerdeführerin der Ansicht, dass die amorphe Form von Atorvastatin, die man anhand der in den Dokumenten (1) und (2) beschriebenen Verfahren erhält (s. Nr. 4 der Entscheidungsgründe oben), den nächstliegenden Stand der Technik darstellt.

Die Beschwerdeführerin definierte die gegenüber diesem Stand der Technik zu lösende Aufgabe als die Bereitstellung von Atorvastatin in einer Form mit verbesserten Filtrations- und Trocknungseigenschaften.

Die in Anspruch 3 des Hauptantrags und Anspruch 1 des Hilfsantrags dargelegte Lösung bezieht sich auf ein spezifisches Polymorph von Atorvastatin.

Angesichts der Versuchsergebnisse in Dokument (25), wonach Form IV kürzere Filtrations- und Trocknungszeiten hat als die amorphe Form, hält es die Kammer für erwiesen, dass die Aufgabe gelöst wurde.

5.2 Zu untersuchen bleibt nun noch, ob die vorgeschlagene Lösung in Anbetracht des Stands der Technik und des einschlägigen allgemeinen Fachwissens für den Fachmann naheliegend gewesen wäre.

Dem Fachmann auf dem Gebiet der Arzneimittelentwicklung wäre das in den Dokumenten (10), (27) und (28) wiedergegebene allgemeine Fachwissen bekannt gewesen.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Beschwerdeführerin bestreitet, dass das Dokument (10) zum

of atorvastatin hydrate as claimed in the main and auxiliary requests are novel over the cited prior art. The respondent did not contest this finding.

*5. Inventive step
(Articles 52(1), 56 EPC)*

5.1 As outlined above under point VIII, claim 3 of the main request and claim 1 of the auxiliary request are identical and relate to form IV of crystalline atorvastatin hydrate.

The board considers, in agreement with the appellant, that the amorphous form of atorvastatin, as obtained according to the processes of documents (1) and (2) (see point 4 above), represents the closest state of the art.

The appellant defined the problem to be solved in view of this prior art as lying in the provision of atorvastatin in a form having improved filterability and drying characteristics.

The solution as defined in claim 3 of the main request and claim 1 of the auxiliary request relates to a specific polymorph of atorvastatin.

Having regard to the experimental results reported in document (25), which demonstrate shorter filtration and drying times for form IV compared to the amorphous form, the board is satisfied that this problem has been solved.

5.2 It remains to be investigated whether the proposed solution would have been obvious to the skilled person in the light of the prior art and the relevant common general knowledge.

The skilled person in the field of pharmaceutical drug development would have been aware of the common general knowledge as reflected by documents (10), (27) and (28).

It is noted in this context that the appellant has disputed that document (10) forms part of the state of the art within

les polymorphes de l'hydrate d'atorvastatine tels que revendiqués dans la requête principale et la requête subsidiaire sont nouveaux par rapport à l'état de la technique cité. L'intimé n'a pas contesté cette conclusion.

*5. Activité inventive
(articles 52(1) et 56 CBE)*

5.1 Comme indiqué plus haut au point VIII, la revendication 3 de la requête principale et la revendication 1 de la requête subsidiaire sont identiques et portent sur la forme cristalline IV d'hydrate d'atorvastatine.

En accord avec le requérant, la Chambre estime que la forme amorphe de l'atorvastatine, obtenue selon les procédés des documents (1) et (2) (cf. point 4 ci-dessus), représente l'état de la technique le plus proche.

D'après le requérant, le problème à résoudre compte tenu de cet état de la technique consiste à fournir l'atorvastatine sous une forme ayant des caractéristiques améliorées du point de vue de la filtrabilité et du séchage.

La solution définie à la revendication 3 de la requête principale et à la revendication 1 de la requête subsidiaire porte sur un polymorphe spécifique d'atorvastatine.

Les résultats expérimentaux rapportés dans le document (25) montrent que la forme IV a des temps de filtrage et de séchage plus courts que la forme amorphe. Par conséquent, la Chambre reconnaît que le problème a bien été résolu.

5.2 Il reste à déterminer si la solution proposée aurait été évidente pour l'homme du métier à la lumière de l'état de la technique et des connaissances générales pertinentes à ce sujet.

L'homme du métier dans le domaine du développement de médicaments aurait été au courant des connaissances générales qui se dégagent des documents (10), (27) et (28).

Dans ce contexte, il est à noter que d'après le requérant, le document (10) ne fait pas partie de l'état de la technique

Stand der Technik gemäß Artikel 54 (2) EPÜ gehört. Dieses Dokument wurde 1995 in der Juliausgabe der Zeitschrift "Pharmaceutical Research" abgedruckt, d. h. im selben Monat, in dem auch das maßgebliche Prioritätsdatum (17. Juli 1995) liegt. An welchem Tag genau das Dokument (10) der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wurde, konnte zwar nicht festgestellt werden, doch ist ein solcher Übersichtsartikel definitionsgemäß ein Bericht über das allgemeine Fachwissen und den Stand der Technik vor dem Datum seiner Veröffentlichung. Dies bestätigen auch die Offenbarungen der Dokumente (27) und (28), wie nachstehend noch näher ausgeführt wird. Nach Auffassung der Kammer bildet das Dokument (10) daher eine legitime Ausgangsbasis für den Nachweis des allgemeinen Fachwissens am Prioritätstag des Streitpatents (vgl. T 1110/03, ABI. EPA 2005, 302, Nr. 2 der Entscheidungsgründe).

Aufgrund dieses allgemeinen Fachwissens wäre dem Fachmann zunächst bekannt, dass Polymorphie bei Molekülen, die für die pharmazeutische Industrie interessant sind, ein verbreitetes Phänomen ist, wie beispielsweise aus dem folgenden Textabschnitt in Dokument (28) hervorgeht (s. Seite 527, linke Spalte, dritter Absatz):

"Polymorphe weisen Kristallgitter auf, die sich dadurch unterscheiden, wie das gleiche Molekül in der Elementarzelle gebunden ist. Die Unterschiede können darin bestehen, wie die Moleküle in der Zelle gepackt sind, oder in Konformationsänderungen, die sehr groß sein können. Hier spielen bei den meisten Molekülen, die für die pharmazeutische Industrie interessant sind, Wasserstoffbrücken-Bindungen eine Rolle."

Der Fachmann hätte auch gewusst, dass es sich empfiehlt, schon in einer frühen Phase der Arzneimittelentwicklung nach Polymorphen zu suchen, wie in Dokument (28) auf Seite 528, linke Spalte, erster Absatz erläutert (vgl. auch Dokument (10), S. 946, erster vollständiger Absatz):

"Um jedem Entwicklungskandidaten die besten Erfolgsaussichten einzuräumen, erscheint es zweckmäßiger, nach Poly-

the meaning of Article 54(2) EPC. This document was printed in the July 1995 issue of the journal "Pharmaceutical Research", that is, in the same month as the present priority date of 17 July 1995. Although the exact day on which it was made available to the public could not be established, it is noted that document (10) is a review article, which is, by definition, an account of the common general knowledge and the state of the art prior to its own publication date. As will be explained in more detail below, this is corroborated by the disclosures of documents (27) and (28). Hence, the board considers document (10) to provide a legitimate basis for evidence of the common general knowledge of the skilled person at the priority date of the patent in suit (cf. T 1110/03, OJ EPO 2005, 302, reasons point 2).

From his common general knowledge, the skilled person would firstly be aware of the fact that instances of polymorphism are commonplace in molecules of interest for the pharmaceutical industry, as can, for instance, be inferred from the following passage of document (28) (see page 527, left-hand column, third paragraph):

"Polymorphs have crystal lattices which differ in the ways in which the same molecule is bound in the unit cell. The differences may reflect different ways of packing molecules in the cell, or conformational changes, which can be large. Hydrogen-bonding will be involved for most molecules of interest to the pharmaceutical industry."

The skilled person would also have known it to be advisable to screen for polymorphs early on in the drug development process, as explained in document (28), page 528, left-hand column, first paragraph (cf. also document (10), page 946, first complete paragraph):

"In giving each development candidate the best chance of progressing, it seems better to search for polymorphs rather

au sens de l'article 54(2) CBE. Ce document est paru dans l'édition de juillet 1995 de la revue "Pharmaceutical Research", c'est-à-dire le même mois que la date de priorité de la présente espèce, à savoir le 17 juillet 1995. Même si le jour exact auquel il a été rendu accessible au public ne peut pas être établi, le document (10) est un article récapitulatif qui constitue, par définition, un compte rendu des connaissances générales et de l'état de la technique avant la date de publication dudit article. Cela est corroboré, comme examiné plus en détail ci-après, par les divulgations des documents (27) et (28). Par conséquent, la Chambre juge légitime de se baser sur le document (10) pour démontrer les connaissances générales de l'homme du métier à la date de priorité du brevet litigieux (cf. T 1110/03, JO OEB 2005, 302, point 2 des motifs).

Partant de ses connaissances générales, l'homme du métier aurait tout d'abord su que le polymorphisme est un phénomène répandu dans les molécules qui intéressent l'industrie pharmaceutique, comme cela peut être déduit du passage suivant du document (28) (page 527, colonne de gauche, troisième paragraphe) :

"Les polymorphes ont des réseaux cristallins qui diffèrent par la façon dont la même molécule est reliée à la maille élémentaire. Les différences peuvent résider dans les modes d'assemblage des molécules au sein de la maille cristalline, ou dans des changements conformationnels, qui peuvent être importants. Les liaisons hydrogène joueront un rôle dans la plupart des molécules qui intéressent l'industrie pharmaceutique."

L'homme du métier n'aurait pas non plus ignoré qu'il est conseillé de rechercher les polymorphes à un stade précoce du développement des médicaments, comme l'explique le document (28) à la page 528, colonne de gauche, premier paragraphe (cf. aussi document (10), page 946, premier paragraphe complet) :

"Pour donner les meilleures chances à chaque candidat en développement, il semble préférable de rechercher les

morphen zu suchen, anstatt ihr Auftreten der Zeit und dem Zufall zu überlassen und die resultierenden Behinderungen in Kauf zu nehmen."

Ebenso hätte der Fachmann die behördlichen Vorgaben hinsichtlich der Bereitstellung von Daten zum Auftreten polymorpher, hydratisierter oder amorpher Formen eines Wirkstoffs gekannt (vgl. Dokument (10), S. 945, linke Spalte, erster und zweiter Absatz). Außerdem wäre er vertraut mit den Routineverfahren zur Suche nach Polymorphen durch Kristallisation aus einer Reihe unterschiedlicher Lösungsmittel unter unterschiedlichen Bedingungen (vgl. Dokument (28), S. 528, linke Spalte, erster Absatz und Dokument (10), S. 946, rechte Spalte, letzter Absatz).

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich, dass es am Prioritätstag des Streitpatents zu den Routineaufgaben eines Fachmanns auf dem Gebiet der Arzneimittelentwicklung gehörte, nach Feststoffformen eines Arzneistoffs zu suchen. Der Vollständigkeit halber hält die Kammer fest, dass die bloße Bereitstellung einer kristallinen Form einer bekannten pharmazeutisch wirksamen Verbindung (entgegen der Aussage in Absatz [0011] des Streitpatents) nicht als erfinderisch angesehen werden kann, sofern kein technisches Vorurteil zu überwinden ist, was die Beschwerdeführerin nicht geltend gemacht hat. Die Beschwerdeführerin stützte sich jedoch in diesem Beschwerdeverfahren zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit auf die verbesserten Filtrations- und Trocknungseigenschaften von Atorvastatinhydrat der Form IV gegenüber der amorphen Form (s. Nr. 5.1 der Entscheidungsgründe oben). Es ist daher zu entscheiden, ob der Fachmann in Erwartung dieser verbesserten Eigenschaften einen Anreiz hatte, zur vorliegenden Lösung zu gelangen.

Wie von der Beschwerdeführerin ausgeführt, wird amorphen Formen gemeinhin eine höhere Löslichkeit und Bioverfügbarkeit zugeschrieben als ihren kristallinen Entsprechungen. Allerdings ist bei amorphen Formen im Allgemeinen auch mit verschiedenen Nachteilen zu rech-

than to leave their appearance to time and chance with the consequent disruption."

Indeed, the skilled person would also have been aware of regulatory requirements to provide information on the occurrence of polymorphic, hydrated or amorphous forms of a drug substance (cf. document (10), page 945, left-hand column, first two paragraphs). Moreover, he would be familiar with routine methods for screening for polymorphs by crystallisation from a range of different solvents under different conditions (cf. document (28), page 528, left-hand column, first paragraph; document (10), page 946, right-hand column, last paragraph).

It follows from the above that, at the priority date of the patent in suit, it belonged to the routine tasks of the skilled person involved in the field of drug development to screen for solid-state forms of a drug substance. For the sake of completeness, the board therefore wishes to note that, in the absence of any technical prejudice, which has not been alleged by the appellant, the mere provision of a crystalline form of a known pharmaceutically active compound cannot be regarded as involving an inventive step (contrary to the statement in the patent in suit, paragraph [0011]). However, in the present appeal proceedings, as outlined above under point 5.1, the appellant relied in support of the presence of an inventive step on the improved filterability and drying characteristics of form IV atorvastatin hydrate compared to the amorphous form. It must therefore be decided whether there was an incentive for the skilled person to arrive at the present solution in the expectation of achieving these improved characteristics.

As pointed out by the appellant, amorphous forms are generally known to be more soluble and have greater bioavailability than their crystalline counterparts. However, several disadvantages can also generally be expected for the amorphous form, namely with respect

polymorphes plutôt que d'attendre qu'ils apparaissent de façon aléatoire, avec les perturbations que cela comporte."

En effet, l'homme du métier aurait également eu connaissance des dispositions réglementaires relatives à la fourniture d'informations sur l'existence de formes polymorphiques, hydratées ou amorphes d'une substance médicamenteuse (cf. document (10), page 945, colonne de gauche, deux premiers paragraphes). Il connaîtrait par ailleurs les procédés habituels de criblage de polymorphes consistant à effectuer des cristallisations à partir de solvants différents, en faisant varier les conditions (cf. document (28), page 528, colonne de gauche, premier paragraphe ; document (10), page 946, colonne de droite, dernier paragraphe).

Il résulte de ce qui précède qu'à la date de priorité du brevet litigieux, la recherche de formes à l'état solide d'une substance médicamenteuse faisait partie des tâches courantes qu'effectuerait tout homme du métier travaillant dans le domaine du développement de médicaments. Par souci d'exhaustivité, la Chambre tient donc à signaler que le requérant n'a fait état d'aucun préjugé technique, et qu'en l'absence d'un tel préjugé, le simple fait de fournir une forme cristalline d'un composé pharmaceutique actif connu ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive (contrairement à ce qui est affirmé dans le brevet litigieux (paragraphe [0011]). Dans le présent recours toutefois, et comme indiqué au point 5.1 ci-dessus, le requérant a invoqué à l'appui de l'activité inventive les caractéristiques améliorées de filtrabilité et de séchage de la forme IV d'hydrate d'atorvastatine par rapport à celles de la forme amorphe. La question est donc de savoir si l'homme du métier aurait été incité à parvenir à la présente solution dans l'espoir d'obtenir ces caractéristiques améliorées.

Comme l'a fait observer le requérant, il est notoire que les formes amorphes ont une solubilité et une biodisponibilité plus élevées que leurs homologues cristallines. Toutefois, les formes amorphes présentent aussi généralement plusieurs inconvénients, notamment l'instabilité

nen, insbesondere hinsichtlich der chemischen und physikalischen Instabilität (s. Dokument (27), S. 799, linke Spalte und Dokument (10), S. 952, Überschrift "Amorphous Forms").

In Dokument (28) heißt es außerdem (s. S. 527, linke Spalte, erster Satz):

"Kristalline Produkte sind generell am leichtesten zu isolieren, zu reinigen, zu trocknen und im Chargenbetrieb zu handhaben sowie zu formulieren."

Vor dem Hintergrund des in diesem Auszug aus Dokument (28) wiedergegebenen allgemeinen Wissens hätte der Fachmann somit ausgehend von der amorphen Form einer pharmazeutisch wirksamen Verbindung als nächstliegendem Stand der Technik eindeutig erwartet, dass sich die vorstehend unter Nummer 5.1 definierte Aufgabe durch eine kristalline Form dieser Verbindung lösen ließe. Auch wenn dies nicht auf alle erhältlichen kristallinen Formen zutreffen mag (vgl. Dokument (28), S. 527, linke Spalte, zweiter und dritter Satz), lag es dennoch nahe und erforderte kein eigenes erfinderisches Zutun, diesen Weg mit guten Erfolgsaussichten auszuprobieren.

Der Argumentation der Beschwerdeführerin, dass der Fachmann durch eine potenziell geringere Löslichkeit und Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form davon abgehalten würde, sich um die Herstellung einer kristallinen Form zu bemühen, kann die Kammer nicht folgen. Der Fachmann würde diesen Punkt vielmehr als Teil der Gesamtbilanz der zu erwartenden Vor- und Nachteile dieser zwei Feststoffkategorien, wie oben ausgeführt, sehen.

Die Beschwerdeführerin brachte ferner vor, für eine erfinderische Tätigkeit spreche auch, dass ein spezifisches Polymorph beansprucht werde und nicht kristalline Formen im Allgemeinen. Die Kammer bestreitet nicht, dass es weitere Lösungsmöglichkeiten für die gestellte Aufgabe geben mag (s. z. B. Absatz [0036] des Streitpatents). Eine willkürliche Auswahl aus einer Gruppe gleichermaßen geeigneter Kandidaten kann jedoch nicht als erfinderisch angesehen werden.

to chemical and physical instability (see document (27), page 799, left-hand column and document (10), page 952, section entitled "Amorphous Forms").

In addition, the following is stated in document (28) (see page 527, left-hand column, first sentence):

"Crystalline products are generally the easiest to isolate, purify, dry and, in a batch process, handle and formulate."

Thus, in view of his general knowledge, as reflected in this excerpt from document (28), the skilled person, starting from the amorphous form of a pharmaceutically active compound as closest prior art, would have a clear expectation that a crystalline form thereof would provide a solution to the problem as defined under point 5.1 above. Although this might not be true of every crystalline form obtained (cf. document (28), page 527, left-hand column, second and third sentences), it was nevertheless obvious to try this avenue with a reasonable expectation of success without involving any inventive ingenuity.

The board cannot accept the appellant's contention that the skilled person would be dissuaded from attempting to obtain a crystalline form by the prospect of a potential loss of solubility and bioavailability when compared to the amorphous form. On the contrary, the skilled person would regard this as being a matter of trade-off between the expected advantages and disadvantages of these two classes of solid-state forms, as outlined above.

The appellant further argued that the presence of an inventive step was supported by the fact that a specific polymorph was being claimed rather than crystalline forms in general. The board does not deny that there may be other options for solving the problem posed (see e.g. patent in suit, paragraph [0036]). However, an arbitrary selection from a group of equally suitable candidates cannot be viewed as involving an inventive step.

chimique et physique (cf. document (27), page 799, colonne de gauche ; document (10), page 952, partie intitulée "Amorphous Forms").

Le document (28) mentionne en outre ce qui suit (page 527, colonne de gauche, première phrase) :

"Les produits cristallins sont généralement les plus faciles à isoler, à purifier, à sécher et, dans un procédé discontinu, à manipuler et à formuler."

Par conséquent, armé de ses connaissances générales telles qu'elles se dégagent de cet extrait du document (28), l'homme du métier, partant de la forme amorphe d'un composé pharmaceutique actif comme état de la technique le plus proche, s'attendrait manifestement à ce qu'une forme cristalline de ce composé résolve le problème défini au point 5.1 ci-dessus. Même si cela n'est pas forcément vrai pour toutes les formes cristallines obtenues (cf. document (28), page 527, colonne de gauche, deuxième et troisième phrases), il n'en est pas moins évident d'explorer cette voie avec des espoirs raisonnables de parvenir au but recherché sans apport inventif.

La Chambre ne peut se rallier à l'affirmation du requérant selon laquelle la perspective d'une éventuelle perte de solubilité et de biodisponibilité par rapport à la forme amorphe dissuaderait l'homme du métier de tenter d'obtenir une forme cristalline. Au contraire, l'homme du métier considérerait qu'il s'agit là d'une question de compromis entre les avantages et inconvénients attendus de ces deux classes de forme solide, comme indiqué plus haut.

Le requérant a également fait valoir que l'activité inventive était attestée par le fait qu'un polymorphe spécifique était revendiqué, et non pas des formes cristallines en général. La Chambre ne disconvient pas qu'il puisse exister d'autres manières de résoudre le problème posé (cf. par exemple le paragraphe [0036] du brevet litigieux), mais opérer un choix arbitraire dans un groupe de candidats pouvant pareillement convenir ne peut être considéré comme impliquant une activité inventive.

5.3 Daher stellt der Gegenstand von Anspruch 3 des Hauptantrags bzw. von Anspruch 1 des Hilfsantrags eine nahe-
liegende Lösung der Aufgabe dar und
beruht nicht auf einer erfinderischen
Tätigkeit.

Da über einen Antrag nur als Ganzes
entschieden werden kann, muss keiner
der übrigen Ansprüche geprüft werden.

Somit werden der Haupt- und der Hilfs-
antrag der Beschwerdeführerin wegen
mangelnder erfinderischer Tätigkeit von
Anspruch 3 bzw. Anspruch 1 zurück-
gewiesen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

5.3 Therefore, the subject-matter of
claim 3 of the main request and claim 1
of the auxiliary request represents an
obvious solution to the problem posed
and does not involve an inventive step.

Since a decision can only be taken on a
request as a whole, none of the further
claims need be examined.

Consequently, the appellant's main and
auxiliary requests are rejected for lack
of inventive step of claims 3 and 1,
respectively.

Order

For these reasons it is decided that:

The appeal is dismissed.

5.3 Par conséquent, l'objet de la revendi-
cation 3 de la requête principale et de la
revendication 1 de la requête subsidiaire
constitue une solution évidente au
problème posé et n'implique donc pas
d'activité inventive.

Une décision ne pouvant être rendue
que sur l'ensemble d'une requête, il n'est
pas nécessaire d'examiner les autres
revendications.

Par conséquent, les requêtes principale
et subsidiaire du requérant sont rejetées
pour absence d'activité inventive de
leurs revendications respectives 3 et 1.

Dispositif

**Par ces motifs, il est statué comme
suit :**

Le recours est rejeté.

