



BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 6/08

(Aktenzeichen)

Verkündet am
13. Juli 2010

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend die Patentanmeldung P 44 20 856.1-41

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 13. Juli 2010 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Schröder, des Richters Harrer sowie der Richterinnen Dr. Proksch-Ledig und Dr. Münzberg

beschlossen:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen

Gründe

I.

Mit dem angefochtenen Beschluss vom 30. Oktober 2007 hat die Prüfungsstelle für Klasse A 61 K des Deutschen Patent- und Markenamtes die Patentanmeldung P 44 20 856.1-41 mit der Bezeichnung

„Pharmazeutische Zusammensetzung mit analgetischer Aktivität“

zurückgewiesen.

Die Zurückweisung ist damit begründet, dass die Bereitstellung der seinerzeit beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzung u. a. im Hinblick auf die Entgegenhaltungen

- (2) EP 267 321 A1
- (3) US 4 689 218 A
- (4) DE 37 25 176 A1

nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Im Hinblick auf diesen Stand der Technik führt sie insbesondere aus, dass dort bereits ein Granulatherstellungsverfahren beschrieben werde, das analog auch in der Anmeldung angewendet werde, wobei der Wirkstoff Ibuprofen vorliegend in nahe liegender Weise durch S(+)-Ibuprofen ersetzt sei. Damit lägen diesen pharmazeutischen Zubereitungen und der anmeldungsgemäßen Lehre physikalisch gleiche Granulate bestehend aus Ibupro-

fen bzw. S(+)-Ibuprofen und Arginin zugrunde, die deren Löslichkeit maßgeblich bestimmen. Auch sei aus dem Stand der Technik bereits die bessere Löslichkeit und damit Bioverfügbarkeit von (S)-(+)-Ibuprofen in Verbindung mit Aminosäuren bekannt gewesen.

Gegen diesen Beschluss richtet sich die Beschwerde der Anmelderin, mit der sie ihr Patentbegehren mit den Patentansprüchen 1 bis 3 gemäß Hauptantrag und den Patentansprüchen 1 und 2 gemäß Hilfsantrag, jeweils überreicht in der mündlichen Verhandlung, weiterverfolgt.

Der Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag hat folgenden Wortlaut:

„Pharmazeutische Darreichungsform zur oralen Anwendung aus einer Mischung von Arginin und (S)-Ibuprofen in einem Molverhältnis zwischen 1,1 und 1,9, enthaltend als Einzeldosis eine Menge von (S)-Ibuprofen von 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg oder 400 mg, in Mischung mit pharmazeutisch geeigneten Trägern, jedoch ohne Bicarbonat.“

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag lautet folgendermaßen:

„Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform mit beschleunigtem Einsetzen der analgetischen Aktivität zur oralen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Mischung von L-Arginin und S-Ibuprofen im Molverhältnis von 1,1 bis 1,5 ohne Bicarbonat granuliert.“

Die Anmelderin ist der Auffassung, keine der im Verfahren genannten Entgegenhaltungen könne die Patentfähigkeit in Frage stellen. Insbesondere im Zusammenhang mit den in (3) und (4) beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen weist sie darauf hin, dass diese - den Angaben in diesen Druckschriften fol-

gend - neben Ibuprofen und Arginin jeweils zwingend Bicarbonat als weitere Komponente aufweisen müssten, um sie in wässrige Lösung zu bringen. Anmeldungs-gemäß dagegen würden Ibuprofen-enthaltende Zusammensetzungen bereitge-stellt, die - und dies sei der Kern der Erfindung - kein Bicarbonat enthielten, aber trotzdem in Wasser löslich seien und ein beschleunigtes Einsetzen der analgeti-schen Wirkung nach oraler Verabreichung bewirkten.

Die Anmelderin beantragt,

den angefochtenen Beschluss aufzuheben
und das Patent gemäß Hauptantrag zu erteilen
auf der Grundlage der Patentansprüche 1 bis 3,
hilfsweise gemäß Hilfsantrag mit den Patentansprüchen 1 und 2,
jeweils überreicht in der mündlichen Verhandlung,
sowie mit einer jeweils noch anzupassenden Beschreibung.

Wegen weiterer Einzelheiten, insbesondere zum Wortlaut der jeweils rückbezoge-nen Patentansprüche wird auf den Akteninhalt verwiesen.

II.

Die Beschwerde der Anmelderin ist zulässig (§ 73 PatG); sie ist jedoch nicht begründet.

1. Die geltenden Patentansprüche gemäß Haupt- und Hilfsantrag sind formal nicht zu beanstanden. Die pharmazeutischen Darreichungsformen zur oralen An-wendung gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag sowie das Verfahrens zu deren Herstellung gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag sind auch neu; sie erweisen sich aber als nicht patentfähig, weil ihre Bereitstellung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

2. Hauptantrag

Der vorliegenden Anmeldung liegt die objektive Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Anwendung mit rascher Auflösung und beschleunigtem Einsetzen der pharmakologischen Wirkung nicht-steroider, entzündungshemmender Arzneimittel, insbesondere bei der analgetischen Therapie, bereitzustellen.

Zur Lösung dieser Aufgabe eine pharmazeutische Darreichungsform zur oralen Anwendung gemäß Patentanspruch 1 vorzuschlagen, die Arginin und (S)-Ibuprofen in einem Mischungsverhältnis von 1,1 bis 1,9, jedoch kein Bicarbonat enthält, ist im Hinblick auf die Entgegenhaltungen (3) und (2) als naheliegend anzusehen.

Die Druckschrift (3) betrifft die Bereitstellung von analgetischen Zusammensetzungen für die orale Verabreichung, die als Wirkstoff das Racemat Ibuprofen enthalten. Ibuprofen weist nur eine geringe Wasserlöslichkeit auf, weshalb dieser Schrift das gleiche Problem wie der vorliegenden Anmeldung zugrunde liegt, nämlich der verzögerte Wirkungseintritt des Analgetikums (vgl. Sp. 1 Z. 24 bis 30). Zur Lösung werden in (3) brausende pharmazeutische Zusammensetzungen vorgeschlagen, die neben dem Wirkstoff Ibuprofen als weitere Komponenten Arginin, Bicarbonate sowie Natriumbitartrat enthalten (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Sp. 1 Z. 5 bis 10 und Z. 43 bis 47). Arginin liegt in diesen Formulierungen bevorzugt im Überschuss vor, wie an den Anteilen von Ibuprofen und Arginin, die bei 9 bis 17 Gew.-% und 17 bis 33 Gew.-% liegen, sowie dem als bevorzugt genannten Molverhältnis für Ibuprofen zu Arginin von 1 : 1,9 zu ersehen ist (vgl. Patentanspruch 2 sowie Sp. 1 Z. 48 bis 51 sowie Z. 55/56). Als für Ibuprofen in Betracht zu ziehende Dosierungsmengen, werden in diesem Dokument ferner 200 oder 400 mg genannt (vgl. Patentansprüche 12 und 14 sowie Sp. 3 Z. 26 bis 31). Hergestellt werden diese Zusammensetzungen durch Granulieren von Ibuprofen mit Arginin in einem ersten Schritt und dem anschließenden Vermischen dieses Granulats mit Formulierungshilfsstoffen, wie den die brausende Zusammensetzung

bereitstellenden Substanzen Bicarbonat und Bitartrat (vgl. Beispiel 1 und Beispiel 2).

Die im Patentanspruch 1 nach Hauptantrag angegebene pharmazeutische Darreichungsform unterscheidet sich von den in der Entgegenhaltung (3) beschriebenen Zusammensetzungen somit darin, dass sie als Wirkstoff nicht das Racemat Ibuprofen, sondern das Isomere (S)-Ibuprofen enthält und kein Bicarbonat aufweist.

Diese Unterschiede können die erfinderische Tätigkeit indessen nicht begründen. Aus der Entgegenhaltung (2) war dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt bereits bekannt, dass (S)-(+)-Ibuprofen weit wirksamer ist als das Racemat und mit diesem Enantiomer, wenn es in reiner Form eingesetzt wird, im Blutplasma in kurzer Zeit eine - für eine rasche Verteilung bis an den Wirkort erforderliche - ausreichend hohe Konzentration erreicht wird (vgl. S. 2 Z. 50 bis 54, S. 3 Z. 4 bis 7 und 32 bis 35 sowie 18 bis 20). Angesichts dieses im Zusammenhang mit (S)-Ibuprofen bekannten gegenüber dem Racemat wesentlich größeren pharmakologischen Potentials bedurfte es keiner Überlegungen erfinderischer Art, für die Bereitstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform mit analgetischer Wirkung anstelle des bis dahin - wie aus der Druckschrift (3) zu ersehen ist - verwendeten Wirkstoff-Racemates Ibuprofen das von der Fachwelt als vorteilhaft erkannte (S)-Enantiomer vorzusehen. Bereits mit dem Ergreifen dieser Maßnahme konnte der Fachmann nämlich von vornherein davon ausgehen, eine pharmazeutische Zusammensetzung in die Hand zu bekommen, mit der ein schnellerer Wirkungseintritt verbunden ist, als mit der entsprechenden, das Racemat enthaltenden Formulierung.

Angesichts der mit dem Dokument (2) vermittelten Lehre, bedurfte es aber auch kein erfinderisches Zutun, zur Lösung der vorliegenden Aufgabe eine Formulierung vorzuschlagen, die den Wirkstoff und die Aminosäure Arginin, jedoch kein Bicarbonat enthält. Das Dokument (2) vermittelt dem Fachmann nämlich des Weiteren auch den Hinweis, dass die Löslichkeit von (S)-(+)-Ibuprofen alleine schon

durch eine Kombination mit einer Aminosäure verbessert wird. Diese Angabe erfolgt in der Druckschrift (2) im Zusammenhang mit der Formulierung injizierbarer Zubereitungen, d. h. von Formulierungen, die den Wirkstoff in gelöster Form enthalten müssen (vgl. S. 3 Z. 56/57 sowie S. 5 Beispiele 4 und 5). Die Lehre dieses Dokumentes berücksichtigend, konnte der Fachmann beim Lesen der Entgegenhaltung (3) daher davon ausgehen, dass die dort angegebenen Formulierungs-hilfsstoffe Bicarbonat und Bitartrat zwar erforderlich sind, um eine brausende Formulierung herzustellen, die sich gut löst, nicht aber um den Wirkstoff Ibuprofen in Lösung zu bringen. In Kenntnis des Dokumentes (2) wird der Fachmann dazu vielmehr die in der Druckschrift (3) genannte Aminosäure Arginin als entscheidend erachten. Dies trifft um so mehr zu, als dort i. V. m. Arginin explizit darauf hingewiesen wird, dass diese Aminosäure bei der Auflösung von Ibuprofen eine wesentliche Rolle spielt (vgl. Sp. 2 Z. 10/11) und das System Bicarbonat/Bitartrat in Abwesenheit von Arginin nicht fähig ist, den Wirkstoff Ibuprofen in Wasser zu lösen (vgl. Sp. 2 Z. 28 bis 30). Auch der Hinweis in (3), dass Arginin teilweise durch eine andere Aminosäure, nämlich dem im Dokument (2) i. V. m. der Herstellung von Injektionen *expressis verbis* genannten Lysin, ersetzt werden kann (vgl. (3) Sp. 2 Z. 10 bis 13 sowie (2) S. 5 Beispiel 4), trägt dazu bei, den Fachmann darin zu bestätigen, dass zur Lösung des Wirkstoffes Ibuprofen gemäß der Druckschrift (3) zwar die Zugabe einer Aminosäure wie Arginin erforderlich ist, nicht aber der i. V. m. der Herstellung von brausenden Formulierungen angegebene Hilfsstoff Bicarbonat.

Dem Argument der Anmelderin, die Entgegenhaltung (3) vermittele dem Fachmann die Lehre, die Zugabe von Bicarbonat sei zur Auflösung des Wirkstoffes zwingend erforderlich, kann sich der Senat nicht anschließen. In der von ihr zitierten Textstelle in Sp. 2 Z. 24 bis 28 wird ausgeführt, dass ohne Bitartrat und Bicarbonat keine Lösung der Mischung aus Ibuprofen und Arginin in Wasser erfolge, unter Bedingungen, die für die pharmazeutische Anwendung geeignet seien. Damit wird allerdings lediglich zum Ausdruck gebracht, dass das Bicarbonat/Bitartrat-System in der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß (3) für den brausenden Effekt

dieser Zusammensetzung essentiell ist (vgl. auch Sp. 1 Z. 57 bis 61). Ersichtlich ist dies aus den Ausführungen in (3) im Zusammenhang mit diesen beiden Substanzen. So wird dort beschrieben, dass bei einem Austausch der Komponente Bitartrat in diesem System durch eine Reihe anderer Säuren die Bildung von Ibuprofen enthaltenden Niederschlägen zu beobachten ist (vgl. Sp. 1 Z. 57 bis Sp. 2 Z. 2 und Sp. 5 Beispiel 6). Hinsichtlich der Rolle des Bicarbonates enthält diese Schrift dagegen keine Angaben. Somit ergibt sich für den Fachmann anhand dieser Ausführungen lediglich, dass zur Herstellung der dort beschriebenen Formulierungen das Hilfsmittelsystem Bitartrat/Bicarbonat verwendet werden muss, um eine brausende Zusammensetzung zu erhalten, die sich auflöst. Es wird damit aber nicht dargelegt, dass sich Ibuprofen in Gegenwart von Arginin nicht löst, wenn Bicarbonat nicht anwesend ist. Der Sichtweise der Anmelderin widerspricht im Übrigen auch der sich dieser Textstelle anschließende Satz, wonach sich Ibuprofen in Abwesenheit von Arginin nicht löst, auch wenn Bitartrat und Bicarbonat anwesend sind.

Auch die im geltenden Patentanspruch 1 angegebenen Dosierungen sind nicht geeignet, zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit einen Beitrag zu leisten. Dem Fachmann war aus dem Dokument (2) zum maßgeblichen Zeitpunkt ebenfalls bereits bekannt gewesen, dass aufgrund der gegenüber dem Racemat wesentlich größeren Aktivität des (S)-(+)-Enantiomers die Dosis nicht nur halbiert werden kann, sondern im Vergleich mit dem Racemat mit weniger als der halben Dosis der (S)-(+)-Form eine gleiche analgetische Wirkung und mit der halben Dosis bereits eine größere Wirkung als mit dem Racemat erzielt werden kann (vgl. S. 3 Z. 4 bis 7 sowie Z. 32 bis 35). Ausgehend von den für das Racemat üblichen Dosierungen und unter Berücksichtigung der ihm bekannten besseren Wirksamkeit des in Rede stehenden Enantiomers konnte der Fachmann die geeigneten Dosierungen sodann anhand von Dosisfindungsstudien ermitteln, die ebenfalls seiner Routinetätigkeit zuzuordnen sind.

In Anbetracht dieses Standes der Technik war es für den Fachmann daher nahe-
liegend gewesen, zur Lösung der der Anmeldung zugrunde liegenden Aufgabe
das wirksamere (S)-Ibuprofen statt dessen Racemat zur Herstellung einer phar-
mazeutischen Darreichungsform mit analgetischer Wirkung in Betracht zu ziehen
und diese zur oralen Anwendung nicht als brausende Zubereitung vorzusehen,
sondern sie ohne die dafür u. a. erforderlichen Hilfsstoffe Bicarbonat/Bitartrat,
somit auch ohne Bicarbonat, zu formulieren. Sowohl die schnelle Auflösung der
(S)-Ibuprofen und Arginin enthaltenden Zusammensetzung in Wasser, als auch
deren raschere analgetische Wirkung waren nämlich in Kenntnis der Entgegen-
haltungen (2) und (3) für den Fachmann von vornherein zu erwarten gewesen. Um
zu überprüfen, inwiefern das Ergreifen der mit diesen Schriften nahegelegten
Maßnahmen tatsächlich zum angestrebten Erfolg führen, bedurfte es lediglich
weniger orientierender Versuche, die der Routinetätigkeit des Fachmannes zuzu-
ordnen sind und kein erfinderisches Zutun erfordern.

Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Patentanspruch 1 beruht somit
nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Der Patentanspruch 1 ist daher nicht
gewährbar.

3. Hilfsantrag

Mit dem Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag wird ein Verfahren zur Herstellung der
im Patentanspruch 1 nach Hauptantrag angegebenen pharmazeutischen Darrei-
chungsform beansprucht, wobei eine Mischung von L-Arginin und S-Ibuprofen in
einem Molverhältnis von 1,1 bis 1,5 ohne Bicarbonat granuliert werden.

Auch das mit diesem Patentanspruch angegebene Verfahren ist durch die Entge-
genhaltungen (2) und (3) nahegelegt.

Gemäß dem Dokument (3) werden die Substanzen Ibuprofen und Arginin eben-
falls in einem ersten Schritt granuliert, ohne dass der Ausgangsmischung Bicarbo-
nat zugefügt wird, bevor sie sodann zu einer pharmazeutischen Darreichungsform

weiterverarbeitet werden (vgl. Sp. 3 und 4, Beispiele 1 und 2). Somit unterscheidet sich das anmeldungsgemäße Verfahren von dem in (3) beschriebenen nur darin, dass als Wirkstoff (S)-Ibuprofen statt dessen Racemat eingesetzt wird und das Racemat Arginin durch L-Arginin ersetzt ist. Hinsichtlich der fehlenden erfinderischen Leistung im Zusammenhang mit dem Austausch von Ibuprofen durch dessen Enantiomer (S)-Ibuprofen gelten die gleichen sachlichen Gesichtspunkte wie sie vorstehend zum Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag dargelegt worden sind. Inwiefern des weiteren die Verwendung von L-Arginin statt des Racemates zur Lösung der der Anmeldung zugrunde liegenden Aufgabe beiträgt, ist weder aus den vorliegenden Unterlagen ersichtlich, noch wurde dies von der Anmelderin vortragen. Vielmehr wird in der Beschreibung die geltend gemachte Wirkung von Arginin auf die Löslichkeit von (S)-Ibuprofen ohne weitere Differenzierung in Racemat und Enantiomere beschrieben (vgl. Erstunterlagen S. 4 Abs. 1). Es ist dem Senat auch nicht ersichtlich, inwiefern die vorgenommene Beschränkung des Molverhältnisses auf einen Bereich von 1,1 bis 1,5 die erfinderische Tätigkeit gegenüber dem vorstehend genannten Stand der Technik begründen könnte. Vielmehr stellt diese lediglich eine Optimierung gegenüber den im Dokument (3) angegebenen Mengenverhältnissen dar.

Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag bildet daher ebenfalls mangels erfinderischer Tätigkeit keine geeignete Grundlage für eine Patenterteilung.

4. Da über den Antrag der Anmelderin nur insgesamt entschieden werden kann, teilen die nachgeordneten Patentansprüche 2 und 3 gemäß Hauptantrag bzw. der nachgeordnete Patentanspruch 2 gemäß Hilfsantrag das Schicksal des jeweiligen Patentanspruches 1 (vgl. BGH GRUR 1997, 120 - „Elektrisches Speicherheizgerät“).

Vorsitzender Richter
Dr. Schröder ist in Urlaub
und ortsabwesend und
kann deshalb nicht unter-
schreiben.

Harrer

Proksch-Ledig

Münzberg

Harrer

Fa