



# BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 47/05

---

(Aktenzeichen)

## BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend die Patentanmeldung P 42 09 989.7-41

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts in der Sitzung vom 9. Juli 2008 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Schröder, des Richters Harrer sowie der Richterinnen Dr. Proksch-Ledig und Dr. Schuster

beschlossen:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

## **Gründe**

### **I.**

Mit dem angefochtenen Beschluss vom 12. Juli 2005 hat die Prüfungsstelle für Klasse A 61 K des Deutschen Patent- und Markenamtes die Patentanmeldung P 42 09 989.7-41 mit der Bezeichnung

„Verbesserte Verwendung von  $\beta_2$ -bronchienerweiternden Arzneimitteln“

zurückgewiesen.

Die Zurückweisung ist im wesentlichen damit begründet, dass die Bereitstellung des selektiven  $\beta_2$ -sympathomimetischen bronchienerweiternden Arzneimittels gemäß seinerzeit geltendem Patentanspruch 1 im Hinblick auf die Entgegenhaltungen

- (1) Br. J. clin. Pharmac. 1989, 27, S. 49 bis 56 und
- (3) J. Clin. Invest. 1985, 76, S. 1096 bis 1101,

und die Verwendung von Formoterol als Arzneimittel zur Behandlung von obstruktiven oder entzündlichen Atemwegserkrankungen gemäß seinerzeit geltendem Patentanspruch 5 im Hinblick auf die Entgegenhaltungen

- (4) Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, S. 1123 bis 1129 und

(5) CHIRALITY 1990, 2, S. 129 bis 133

nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

Gegen diesen Beschluss richtet sich die Beschwerde der Anmelderin. Nach Ladung zur mündlichen Verhandlung hat die Anmelderin ihren Antrag auf Anberaumung einer mündlichen Verhandlung zurückgenommen und beantragt, abzuladen und in das schriftliche Verfahren überzugehen. Mit Schriftsatz vom 25. Juni 2008 hat sie die Teilung erklärt. Ihr Patentbegehren in der Stammanmeldung verfolgt sie mit den am 17. April 2008 eingereichten Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hauptantrag, sowie hilfsweise im Umfang des Gegenstandes von nur Anspruch 2 mit Anspruch 1 inkorporiert oder nur Anspruch 4 mit Anspruch 1 und 2 inkorporiert in dieser Reihenfolge.

Die Patentansprüche 1 bis 4 gemäß Hauptantrag lauten folgendermaßen:

1. Selektives  $\beta_2$ -sympathomimetisches bronchienerweiterndes Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in enantiomeren-reiner oder im wesentlichen enantiomeren-reiner Form einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe Albuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Rimiterol, Isoetharin, Orciprenalin, Reproterol, Clenbuterol, Procaterol, Carbuterol, Tulobuterol, Pirbuterol, Bitolterol, Bambuterol und Salmeterol enthält.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der enantiomeren-reine oder im wesentlichen enantiomeren-reine Wirkstoff zu größer 98% in der bronchienerweiternden enantiomeren-reinen Form vorliegt.

3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von Tabletten, Granulat, Kapseln, Sirup oder in dosierter Form für den pulmonalen Weg vorliegt.
  
4. Verwendung des Arzneimittels gemäß zumindest einem der Ansprüche 1 bis 3 als  $\beta_2$ -sympathomimetisches bronchienerweiterndes Arzneimittel für die verbesserte Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Menschen.

Zur Begründung verweist sie darauf, dass die nunmehr beanspruchten Verbindungen in den bisher erlassenen Prüfungsbescheiden nicht gewürdigt worden seien und von ihrer Seite daher auch keine der aufgefundenen Literaturstellen als relevant angesehen würden. Darüber hinaus nimmt sie ausdrücklich Bezug auf ihren bisherigen Vortrag zur Patentfähigkeit, insbesondere hinsichtlich der Tatsache, dass die beanspruchten Arzneimittel-Wirkstoffe enantiomeren-rein seien. In diesem Zusammenhang hatte die Anmelderin ausgeführt, dass der Literatur keine Hinweis zu entnehmen seien, auf Grund derer der Fachmann motiviert gewesen sein sollte, den beschwerlichen Weg der enantiomeren-reinen Darstellung bzw. Aufreinigung des Arzneimittels zu wählen, ohne nach damaligem Kenntnisstand ein signifikant besseres Arzneimittel zu erhalten. Die Erfindung liege daher darin, die schädigenden Eigenschaften eines bestimmten Enantiomers im Razemat-Gemisch zu erkennen und dieses bewusst nicht einzusetzen.

Die Anmelderin beantragt sinngemäß,

den Beschluss aufzuheben und  
ein Patent im Umfang der Ansprüche 1 bis 4, eingegangen am  
17. April 2008, zu erteilen,

hilfsweise ein Patent im Umfang des Gegenstandes von nur Anspruch 2 mit Anspruch 1 inkorporiert, eingegangen am 17. April 2008, zu erteilen,

weiter hilfsweise ein Patent im Umfang von nur Anspruch 4 mit Anspruch 1 und 2 inkorporiert, eingegangen am 17. April 2008, zu erteilen.

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Akteninhalt verwiesen.

## II.

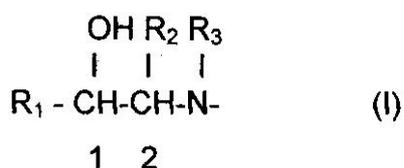
Die Beschwerde der Anmelderin ist zulässig; sie ist aber nicht begründet.

1. Der geltende Patentanspruch 1 geht auf den ursprünglich eingereichten Patentanspruch 7 zurück. Die nachgeordneten Patentansprüche 2 und 3 leiten sich aus den Erstunterlagen S. 13 Abs. 1 sowie S. 20/21 Brückenabsatz ab. Der Verwendungsanspruch 4 findet seine Stütze im ursprünglich eingereichten Patentanspruch 1. Bezüglich der Offenbarung der geltenden Patentansprüche bestehen somit keine Bedenken.

2. Es kann dahingestellt bleiben, inwiefern die beanspruchten Gegenstände neu sind, weil ihre Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Wie einleitend in der vorliegenden Anmeldung ausgeführt wird, betrifft diese bronchienweiternde Arzneimittel für die Therapie obstruktiver oder entzündlicher Atemwegserkrankungen und von diesen die Klasse der adrenergischen oder sympathomimetischen Arzneimittel. Diese wiederum seien aufgrund ihrer Wirkung auf die adrenergischen Rezeptoren des Körpers, d. h. auf die  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezepto-

ren, in drei Gruppen klassifizierbar, u. a. in die Gruppe „1.3 selektive  $\beta_2$ -sympathomimetische bronchienerweiternde Arzneimittel“. Diese Arzneimittel würden die im Handel bereits erhältlichen und klinisch verwendeten Arzneimittelsubstanzen a) Terbutalin, b) Albuterol (auch bekannt als Salbutamol), c) Fenoterol, d) Hexoprenalin, e) Rimiterol, f) Isoetharin, g) Metaproterenol (= Orciprenalin), h) Reproterol, i) Clenbuterol, j) Procaterol, k) Carbuterol, l) Tulobuterol, m) Pirbuterol, n) Bitolterol sowie die langwirkenden Arzneimittelsubstanzen o) Formoterol, p) Bambuterol und q) Salmeterol einschließen. Charakteristisch für die Struktur dieser Wirkstoffe sei es, dass sie alle einen Ethanolaminrest der allgemeinen Formel I



worin  $R_1$  eine aromatische Gruppe ist, enthielten. Nachdem der Ethanolrest der Formel (I) mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (C1 in der Formel (I)) umfasse, existierten alle Arzneimittel der Gruppe 1.3 in optisch aktiver isomerer Form, d. h. für den Fall, dieses Kohlenstoffatom sei das einzige optische Zentrum, als individuelle (R)-oder (S)-Enantiomere oder als deren Razemat, d. h. als 50:50-Mischung. Einzelne Enantiomere dieser Gruppe seien zusammen mit Verfahren zu ihrer Herstellung bereits literaturbekannt. Weiterhin sei - wie in der vorliegenden Anmeldung unter Verweis auf mehrere Literaturstellen ferner ausgeführt wird - bekannt, dass die  $\beta_2$ -sympathomimetische/bronchienerweiternde Aktivität der Arzneimittel dieser Gruppe hauptsächlich auf einzelnen Enantiomeren beruhe, bei denen das die Hydroxygruppe tragende Kohlenstoffatom (C1 in der Formel (I)) die (R)-Konfiguration habe, während das (S)-Enantiomer keine oder wenig bronchienerweiternde Aktivität aufweise. Auch wenn diese Arzneimittel allgemein gut toleriert würden, sei ihre Sicherheit, insbesondere bei hohen Dosierungen, in Frage gestellt worden, wobei zu dieser Problematik zahlreiche Berichte erschienen seien. Insbesondere wird in diesem Zusammenhang auch auf einen Artikel

aus Lancet, 336, 1411 bis 1412 (1990) verwiesen, wonach zwar klare Vorteile in Bezug auf die Dehnbarkeit und möglicherweise entzündungshemmende Aktivität mit diesen Mitteln verbunden zu sein scheinen, das Potential für schädliche Wirkungen aber nicht ignoriert werden könne. Dieser Artikel kommt daher zu dem Schluss, dass klinische Forscher und Pharmafirmen nun versuchen müssten, die Verwendung von  $\beta_2$ -Agonisten für Asthma neu zu definieren (vgl. Erstunterlagen S. 1 Abs. 2 bis 4, S. 2 Abs. 3 bis S. 3 Abs. 3, S. 4 Abs. 4, S. 5 Abs. 2, S. 6 Abs. 3 bis S. 9 Abs. 1).

Davon ausgehend liegt der Anmeldung sinngemäß die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel bereitzustellen, mit dem die mit der Verwendung der racemischen Mischungen von  $\beta_2$ -sympathomimetischen bronchienerweiternden Wirkstoffen verbundenen Nachteile vermieden, verbessert oder eingeschränkt werden (vgl. Erstunterlagen S. 10 Abs. 3, S. 11 Abs. A und B sowie S. 14 Z. 20 bis 29).

Als Lösung ein Arzneimittel gemäß geltendem Patentanspruch 1 vorzuschlagen, das einen oder mehrere der an sich bekannten Wirkstoffe ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe b) bis n) sowie p) und q) in enantiomeren-reiner oder im wesentlichen enantiomeren-reiner Form enthält, beruht jedoch im Hinblick auf die Entgegenhaltungen (4) und (5) nicht auf Überlegungen erfinderischer Art.

Die in der Anmeldung bereits zitierte Entgegenhaltung (4) beschäftigt sich mit der absoluten Konfiguration der vier Isomeren von 3-Formamido-4-hydroxy- $\alpha$ -[[N (p-methoxy- $\alpha$ -methylphenethyl)amino]methyl]benzyl-alkohol (= Formoterol), einem  $\beta$ -Adrenozeptor, der gleichfalls den Aminoethanol-Rest der Formel (I) als Strukturelement aufweist. Pharmakologische Untersuchungen zur bronchodilatatorischen Aktivität dieser vier Isomeren zeigten, dass die beiden Isomeren mit (R)-Konfigurationen am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom (= C1 in der Formel (I)) wirksamer waren als die korrespondierenden Isomeren mit (S)-Konfiguration (vgl. Abstract), wobei diese Ergebnisse in allgemeiner Übereinstimmung mit jenen lagen, die auch für andere sympathomimetische Amine, wie z. B. Salbutamol

(= Albuterol, vgl. Erstunterlagen S. 2 Abs. 3), berichtet worden waren. Im Zusammenhang mit diesen Wirkstoffen wird ferner ausgeführt, es sei von diesen bekannt, dass deren Aktivität beinahe ausschließlich dem Isomeren mit der (R)-Konfiguration zuzurechnen sei und die Unterschiede in der Wirksamkeit der vier Isomeren des im Mittelpunkt dieses Artikels stehenden Formoterols weit geringer seien, als bei den jeweiligen Isomeren der zitierten sympathomimetischen Amine (vgl. S. 1123 Abs. 1 und S. 1126 Abs. 2). Damit war es dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt nicht nur im Zusammenhang mit dem auch im geltenden Patentanspruch 1 genannten Wirkstoff Albuterol (= Salbutamol), sondern auch im Zusammenhang mit weiteren an sich bekannten Vertretern der in Rede stehenden Verbindungsklasse bekannt, dass in erster Linie das Enantiomer mit (R)-Konfiguration für die gewünschte Wirkung verantwortlich ist.

Bestätigung erfährt diese Erkenntnis durch die Entgegenhaltung (5), die die Rolle von Razematen und Enantiomeren in der Arzneimittelentwicklung zum Thema hat. Aus dieser ist ersichtlich, dass es zum Prioritätstag der Anmeldung dem allgemeinen Fachwissen des Fachmannes zuzurechnen ist, dass die in dem Dokument (4) beschriebenen Erkenntnisse, die einzelnen Enantiomeren eines Razemates besäßen eine unterschiedliche biologische Wirkung, von allgemeiner Gültigkeit sind und nicht nur als auf die in (4) *expressis verbis* genannten sympathomimetischen Amine beschränkt zu werten sind. Dabei kann es sich - wie in (5) ausgeführt wird - z. B. um Fälle handeln, in denen das eine Enantiomer in erster Linie für die Aktivität verantwortlich ist, während das andere Enantiomer des Razemates - wie im Fall des Thalidomids - toxisch ist. Es kann sich dabei aber auch um Fälle handeln, in denen eines der Enantiomeren in solchen Mischungen lediglich inaktiven Ballast darstellt, den zu entfernen nicht erforderlich erscheint, oder ein Zusammenwirken der Enantiomeren zu gegenüber den jeweiligen Einzelverbindungen vorteilhafteren Wirkungen führt (vgl. S. 129 li. Sp. Abs. 2 sowie S. 133 li. Sp. Abs. 2). Zeigten sich bei pharmakologischen Untersuchungen Unterschiede hinsichtlich der Toxizität, so reichten allerdings bereits kleine Differenzen zu der Entscheidung aus, das Razemat selbst nicht zu verwerten (vgl. S. 131/132 übergreifender Absatz).

Dieses Dokument kommt daher zu der Schlussfolgerung, dass eine razemische Mischung jeweils als eine Mischung zweier pharmakologisch unterschiedlich wirkender Einheiten betrachtet werden müsse und erst abhängig von deren jeweiligen biologischen Wirkung die Entscheidung getroffen werden könne, ob ein neues Arzneimittel auf der Basis eines Razemates oder eines Enantiomeren entwickelt werden solle (S. 129 li. Sp. Abs. 3, S. 132 li. Sp. Abs. 3, S. 132 li./re. Sp. übergreifender Absatz sowie S. 133 li. Sp. Abs. 3).

Angesichts dieser Sachlage zur Lösung der der Anmeldung zugrunde liegenden Aufgabe, nämlich Nebenwirkungen, die in Folge der Gabe der in der Anmeldung genannten, als Razemate vorliegenden, selektiven  $\beta_2$ -sympathomimetischen bronchienerweiternden Wirkstoffe beobachtet werden, zu vermeiden bzw. einzuschränken, bedurfte es keiner Überlegungen erfinderischer Art, statt der Enantiomeren-Gemische das jeweils aktive Stereoisomere zu verwenden. Sollte der mit der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln mit  $\beta_2$ -sympathomimetischer bronchienerweiternder Wirkung befasste Fachmann nämlich mit unerwünschten Nebenwirkungen der ins Auge gefassten Wirkstoffe konfrontiert sein, so musste er lediglich den mit der Entgegenhaltung (5) gegebenen Anregungen Folge leisten und die einzelnen Enantiomeren hinsichtlich der mit der Gabe des Razemates beobachteten Nebenwirkungen untersuchen. Dabei ist der dazu erforderliche Aufwand vorliegend alleine schon deshalb als nicht den zumutbaren Rahmen überschreitend anzusehen, weil der Fachmann bereits anhand von Untersuchungsergebnissen, die er als Folge der Gabe der die pharmakologische Wirkung tragenden (R)-Isomeren und als Folge der Gabe des Razemats erhielt, ersehen konnte, inwieweit sich die zu beobachtenden Nebenwirkungen unterscheiden. Der Fachmann war durch (5) zu diesem Vorgehen im übrigen auch deshalb veranlasst, weil es sich - wie in der Beschreibungseinleitung der Anmeldung i. V. m. dem dort zitierten Stand der Technik ausgeführt wird - bei den in Rede stehenden Wirkstoffen um solche handelt, die zwar klare Vorteile hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität besitzen, deren Verwendung aber aufgrund ihres Potentials

für schädliche Wirkungen von den Fachleuten neu definiert werden müsse (vgl. S. 8 Abs. 3).

Nach alledem beruht der Gegenstand des Patentanspruches 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, so dass dieser Anspruch nicht gewährbar ist.

Die nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 4 teilen das Schicksal des Patentanspruches 1 (vgl. BGH GRUR 1997, 120 - „Elektrisches Speicherheizgerät“).

3. Der hilfsweise verteidigte Gegenstand im Umfang des Anspruches 2 mit Anspruch 1 inkorporiert unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag dadurch, dass der Wirkstoff zu größer 98 % in der bronchienerweiternden enantiomeren-reinen Form vorliegt. Weder den vorliegenden Unterlagen noch den im Verfahren genannten Entgegenhaltungen sind Hinweise dahingehend zu entnehmen, dem Fachmann sei es zum maßgeblichen Zeitpunkt ohne unzumutbaren Aufwand nicht möglich gewesen, die einzelnen Enantiomeren in die Hand zu bekommen. Vielmehr standen ihm zum Prioritätstag bereits die ihm an sich bekannten Methoden, wie z. B. die chirale Chromatographie oder stereoselektive Kristallisation bzw. die stereoselektive Synthese zur Verfügung (vgl. dazu z. B. auch (4) S. 1127 bis 1129 - Beispiele). Das Ergreifen solcher Maßnahmen ist daher seiner Routinetätigkeit zuzurechnen. Nachdem der Fachmann vorliegend mit der Zielsetzung befasst war, Nebenwirkungen, der in der Anmeldung genannten, als Raze-mate verabreichten, selektiven  $\beta_2$ -sympathomimetischen bronchienerweiternden Wirkstoffe zu vermeiden bzw. einzuschränken, er mit (5) - wie vorstehend dargelegt - auch die Anregung erhielt, die einzelnen Enantiomeren solcher Gemische hinsichtlich ihrer biologischen Wirkungen zu untersuchen, bedarf es keines erfinderischen Zutuns, das als geeignet erkannte Enantiomer unter Anwendung an sich bekannter Methoden sodann auch in möglichst reiner Form zur Herstellung eines Arzneimittels einzusetzen. Auch das Merkmal, dass der Wirkstoff zu größer 98 % in der bronchienerweiternden enantiomeren-reinen Form vorliegt, kann daher keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten.

4. Der weiter hilfsweise verteidigte Gegenstand im Umfang von Anspruch 4 mit Anspruch 1 und 2 inkorporiert, unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag dadurch, dass er nunmehr nur noch die Verwendung des selektiven  $\beta_2$ -sympathomimetischen bronchienerweiternden Arzneimittel betrifft, wobei der Wirkstoff zu größer 98 % in der bronchienerweiternden enantiomeren-reinen Form vorliegt und es für die verbesserte Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Menschen vorgesehen ist. Bei den gemäß diesem Hilfsantrag zur Verwendung in einem Arzneimittel vorgesehenen Wirkstoffen handelt es sich um Enantiomere, die in Form der ihnen zu Grunde liegenden Razemate als  $\beta_2$ -sympathomimetische/bronchienerweiternde Wirkstoffe eingesetzt werden. Der Einsatz solcher Wirkstoffe ist dann erforderlich, wenn eine Verengung der Luftwege/Bronchien, d. h. eine obstruktive Veränderung wie z. B. bei Asthma, vorliegt. Dies wird so auch in der vorliegenden Anmeldung i. V. m. den Ausführungen zur Klassifizierung von bronchienerweiternden Arzneimittel sowie deren Verwendung dargelegt (vgl. Erstunterlagen S. 1 Abs. 2 und 3, S. 2/3 Brückenabsatz, S. 5 Abs. 2, S. 6 Abs. 2, S. 8 Z. 7 bis 3 von unten sowie S. 14 Z.20 bis 29). Nach der Auftrennung der Razemate sodann auch das für die Wirksamkeit als verantwortlich erkannte Enantiomer dieser Verwendung zuzuführen, bedarf daher ebenfalls keines erfinderischen Zutuns.

5. Eine Rückverweisung an das Deutsche Patent- und Markenamt war nicht erforderlich, weil sich mit den neu vorgelegten Patentansprüchen gemäß Hauptantrag und Hilfsanträgen kein wesentlich anderer Sachverhalt ergab, als er bereits von Amts wegen geprüft worden ist und aus diesem Grunde weder eine erneute Recherche erforderlich war noch neue Gründe zum Tragen kamen.

Für den Senat sind daher keine Gründe ersichtlich, die zur Aufhebung des angefochtenen Beschlusses führen könnten.

Dr. Schröder

Harrer

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Schuster

Bb