

**Interner Verteilerschlüssel:**

- (A)  Veröffentlichung im ABl.  
(B)  An Vorsitzende und Mitglieder  
(C)  An Vorsitzende  
(D)  Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung  
vom 17. September 2007**

**Beschwerde-Aktenzeichen:** T 0202/02 - 3.3.02  
**Anmeldenummer:** 94928390.7  
**Veröffentlichungsnummer:** 0725644  
**IPC:** A61K 31/56  
**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

Verwendung von Budesonid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zuständen, die auf einer verringerten enteralen Flüssigkeitsresorption beruhen.

**Patentinhaber:**

DR. FALK PHARMA GMBH

**Einsprechender:**

AstraZeneca AB

**Stichwort:**

Verwendung von Budesonid

**Relevante Rechtsnormen:**

EPÜ Art. 54, 56, 83, 84, 114(2)

**Schlagwort:**

"Erfinderische Tätigkeit (nein): die Auswahl von Budesonid führt zu keinem überraschenden Effekt"

**Zitierte Entscheidungen:**

-

**Orientierungssatz:**

-



Aktenzeichen: T 0202/02 - 3.3.02

**ENTSCHEIDUNG**  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.02  
vom 17. September 2007

**Beschwerdeführerin:** AstraZeneca AB  
(Einsprechende) SE-151 85 Södertälje (SE)

**Vertreter:** Bentham, Andrew  
J.A. Kemp & Co.  
14 South Square  
Gray's Inn  
London WC1R 5JJ (GB)

**Beschwerdegegnerin:** DR. FALK PHARMA GMBH  
(Patentinhaberin) Leinenweberstraße 5  
D-79108 Freiburg (DE)

**Vertreter:** Keller, Günter  
Lederer & Keller  
Patentanwälte  
Prinzregentenstraße 16  
D-80538 München (DE)

**Angefochtene Entscheidung:** Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung  
des Europäischen Patentamts über die  
Aufrechterhaltung des europäischen Patents  
Nr. 0725644 in geändertem Umfang, zur Post  
gegeben am 21. Dezember 2001.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender:** J. Riolo  
**Mitglieder:** A. Lindner  
P. Mühlens

## Sachverhalt und Anträge

I. Die Beschwerdegegnerin ist Inhaberin des auf der Grundlage der europäischen Patentanmeldung Nr. 94 928 390.7 erteilten europäischen Patents Nr. 0 725 644. Das Patent in der erteilten Form enthielt 7 Ansprüche.

Anspruch 1 lautet wie folgt: "Verwendung von Budesonid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zuständen, die auf einer verringerten enteralen Flüssigkeitsresorption beruhen."

II. Gegen die Erteilung des Patents legte die Beschwerdeführerin (Einsprechende), gestützt auf Artikel 100 (a) und (b) EPÜ Einspruch ein mit der Begründung, dass der Gegenstand des Patents nach Artikel 52 (1) EPÜ in Verbindung mit den Artikeln 54 und 56 EPÜ im gesamten Umfang wegen fehlender Neuheit und mangelnder erfinderischen Tätigkeit nicht patentfähig sei und dass das europäische Patent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbare, dass ein Fachmann sie ausführen könne.

III. Die nachfolgenden Druckschriften wurden *inter alia* im Laufe des Einspruchs- und Beschwerdeverfahrens zitiert:

(4) WO 91/07172

(21) D. Hüppe, et al., Falk Symposium 72, Strasbourg  
1993

(26) G.I. Sandle, et al., Gut, 1986, vol. 27, 309-316

- (27) G.I. Sandle und H.J. Binder, *Gastroenterology*, 1987, vol. 93, 188-196
- (28) S.L. Wolman, *Scand. J. Gastroenterology*, 1989, vol. 24, Suppl. 158, 146-147
- (33) A.N. Charney, et al., *J. Clin. Invest.*, vol. 56, September 1975, 653-660
- (34) A.N. Charney und M. Donowitz, *J. Clin. Invest.*, vol. 57, Juni 1976, 1590-1599
- (35) M. Field, *Gastroenterology*, vol. 75, no. 2, August 1978, 317-319
- (39) Declaration Prof. S. Okret vom 10. Dezember 2004

IV. In ihrer am 26. September 2001 verkündeten Entscheidung, die das Datum vom 21. Dezember 2001 trägt, kam die Einspruchsabteilung zu dem Ergebnis, dass das Europäische Patent und die Erfindung, die es zum Gegenstand hat, unter Berücksichtigung der von der Patentinhaberin im Einspruchsverfahren vorgenommenen Änderungen in der Fassung des 1. Hilfsantrags den Erfordernissen des EPÜs genügen. In der Sache begründete die Einspruchsabteilung ihre Entscheidung im Wesentlichen wie folgt:

(a) Bezüglich des Hauptantrags in Form der Ansprüche in ihrer erteilten Fassung befand die Einspruchsabteilung, dass der darin beanspruchte Gegenstand ausreichend offenbart sei, da Budesonid enthaltende Zubereitungen in den Beispielen beschrieben seien und aus der Beschreibung zudem zu entnehmen sei, dass Ileostoma-

Patienten ohne Entzündungsaktivität im Darm mit Budesonid erfolgreich behandelt wurden. Jedoch sei der im Hauptantrag beanspruchte Gegenstand nicht neu gegenüber Dokument (28), da nicht auszuschließen sei, dass bei Morbus Crohn eine verminderte enterale Flüssigkeitsresorption vorliegt.

(b) Bezüglich des während der mündlichen Verhandlung vom 26. September 2001 eingereichten Hilfsantrags entschied die Einspruchsabteilung, dass die Erfordernisse der Artikel 83, 84, 123(2) und 123(3) EPÜ erfüllt seien. Zudem liege Neuheit vor, weil keines der zur Verfügung stehenden Dokumente die Verwendung von Budesonid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zuständen der nicht entzündeten Darmschleimhaut, die auf einer verringerten enteralen Flüssigkeitsresorption beruhen, beschriebe.

Was die erfinderische Tätigkeit betrifft, so definierte die Einspruchsabteilung das Dokument (26), in dem die Wirkung von Glucocorticoiden auf die Natrium- und Wasserabsorption sowohl auf die entzündete als auch auf die gesunde Mucosa erwähnt sei, ohne dass jedoch Budesonid spezifisch genannt sei, als nächstliegenden Stand der Technik. Das objektive Problem gegenüber Dokument (26) sei in der Bereitstellung von Medikamenten zu sehen, die bei der Behandlung von Zuständen der nicht entzündeten Darmschleimhaut, die auf einer verringerten enteralen Flüssigkeitsresorption beruhen, verwendet werden können. Die Dokumente (4), (21) und (28) erwähnten die Verwendung von Budesonid bei der Behandlung von Zuständen, die mit einer entzündeten Darmschleimhaut in Zusammenhang stünden. Da die Behandlung von Zuständen der entzündeten Darmschleimhaut

ein anderes technisches Problem betreffe, könnten diese Dokumente nicht mit Dokument (26) kombiniert werden. Daher beruhe der beanspruchte Gegenstand auf einer erfinderischen Tätigkeit. Zum selben Ergebnis gelange man, wenn man Dokument (27) als nächsten Stand der Technik definiere, das den Einsatz von Glucocorticoiden zur Behandlung der entzündeten Darmschleimhaut beschreibe, wobei Budesonid nicht spezifisch genannt sei und somit weder allein noch in Kombination mit den Dokumenten (4) (21) oder (28) den Gegenstand des 1. Hilfsantrags nahelegte.

Anspruch 1 des der Entscheidung der Einspruchsabteilung zugrunde liegenden Hilfsantrags lautet wie folgt:

"Verwendung von Budesonid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zuständen der nicht entzündeten Darmschleimhaut, die auf einer verringerten enteralen Flüssigkeitsresorption beruhen."

- V. Die Beschwerdeführerin hat gegen diese Entscheidung Beschwerde eingelegt.
- VI. Mit der amtlichen Mitteilung vom 17. Januar 07 wurden die Parteien zu einer mündlichen Verhandlung geladen.
- VII. Die Beschwerdegegnerin teilte mit Schreiben vom 27. Februar 07 mit, dass sie den Antrag auf mündliche Verhandlung zurückzieht und bei der für den 25. Juli 07 anberaumten mündlichen Verhandlung nicht teilnehmen wird.
- VIII. Mit Amtsbescheid vom 5. Juni 07 wurde die mündliche Verhandlung aufgehoben und das Beschwerdeverfahren schriftlich fortgesetzt.

IX. Die Argumente der Beschwerdeführerin können wie folgt zusammengefasst werden:

(a) einige der im abhängigen Anspruch 4 aufgeführten Zustände wie z.B. *Morbus Whipple* oder *exsudative Enteropathie* in Form von *Strahlenenteritis* haben entzündlichen Charakter und stehen somit in Widerspruch zu Anspruch 1. Somit sei der beanspruchte Gegenstand nicht klar.

(b) was die Neuheit betrifft, machte die Beschwerdeführerin geltend, dass das Dokument (4) die Prävention des Wiederauftretens der *Enteritis regionalis Crohn* offenbare. Die Zusammensetzungen gemäß Dokument (4) werden also zu einem Zeitpunkt eingesetzt, zu dem die Darmschleimhaut nicht entzündet sei. Somit sei Dokument (4) neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 5-7.

(c) bezüglich der erfinderischen Tätigkeit definierte die Beschwerdeführerin Dokument (26) als nächsten Stand der Technik, aus dem eindeutig hervorgehe, dass Glucocorticosteroide die enterale Wasserresorption erhöhen, und zwar sowohl bei entzündeter wie auch bei nicht entzündeter Mucosa. Die Auswahl von Budesonid als Wirkstoff sei deshalb als naheliegend zu betrachten, weil dem Fachmann bekannt sei, dass Budesonid zu der Gruppe der Glucocorticosteroide gehöre. Somit werde der im Streitpatent beanspruchte Gegenstand von Dokument (26) zusammen mit dem allgemeinen Fachwissen nahegelegt.

Zudem weise, wie aus Dokument (4) hervorgehe, Budesonid zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften wie hohe Wirksamkeit und geringe Nebenwirkungen auf, die dessen

Auswahl zusätzlich begünstigten. In diesem Zusammenhang wies die Beschwerdeführerin darauf hin, dass der Fachmann die Dokumente (4) und (26) durchaus kombinieren würde, da zum einen Dokument (4) nicht auf die Behandlung entzündlicher Zustände beschränkt sei (siehe Abschnitt IX(b) oben) und zum anderen auch Dokument (26) die Behandlung sowohl entzündlicher als auch nicht-entzündlicher Zustände beschreibe.

Zum selben Ergebnis gelange man, wenn man die Dokumente (33) - (35) statt Dokument (26) als nächsten Stand der Technik definiere.

Des weiteren wies die Beschwerdeführerin unter Bezugnahme auf Dokument (39) darauf hin, dass bereits vor dem Prioritätsdatum des Streitpatents bekannt gewesen sei, dass Budesonid die typischen Eigenschaften eines Glucocorticoid-Agonisten aufweise. Somit sei es für den Fachmann naheliegend gewesen, dass sich Budesonid hinsichtlich des Natrium/Wassertransports ähnlich verhalten würde wie die im Dokument (26) beschriebenen Wirkstoffe Methylprednisolon und Hydrocortison.

Schließlich wies die Beschwerdeführerin erneut unter Bezugnahme auf Dokument (39) darauf hin, dass alle Glucocorticosteroide sowohl systemisch als auch topisch wirksam seien. Dies träfe auch auf Budesonid zu, das keinesfalls auf topische Applikation beschränkt sei.

(d) Alternativ dazu argumentierte die Beschwerdeführerin, dass das Streitpatent keine experimentellen Nachweise dafür enthielte, dass bei Ileostomie-Patienten nach Gabe von Budesonid tatsächlich eine Zunahme der enteralen

Flüssigkeitsresorption eintrete. Da das Streitpatent auch keine Angaben darüber mache, wie die Abwesenheit einer Entzündung bei den Ileostomie-Patienten diagnostiziert wurde, sei es sehr plausibel, dass die behaupteten Effekte durch die bekannte entzündungshemmende Wirkung von Budesonid auf den vielleicht nur geringfügig entzündeten Dünndarm zustande gekommen seien. Da in den vorliegenden Ansprüchen nur die Behandlung der nicht entzündeten Mucosa beansprucht sei, sei das technische Problem folglich nicht gelöst worden. Zudem umfasse der beanspruchte Gegenstand auch sämtliche Formen der durch eine verringerte enterale Flüssigkeitsresorption verursachten Diarrhöe, die nicht durch Ileostomie bedingt sind, für die es im Streitpatent erst recht keine Grundlage gäbe. Diese Einwände wurden sowohl unter Artikel 56 EPÜ als auch unter Artikel 83 EPÜ erhoben.

X. Die Argumente der Beschwerdegegnerin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

(a) Was die unter Artikel 84 EPÜ erhobenen Einwände betrifft, so wies die Beschwerdegegnerin darauf hin, dass bei der *exsudativen Enteritis* infolge einer *Strahlen-Enteritis* die durch Röntgenstrahlung verursachte Schädigung des Darmgewebes tatsächlich zu Entzündungen führen könne, die vorteilhafte Wirkung des Budesonid in diesem Fall jedoch nicht durch die Bekämpfung der Entzündung, sondern durch die Verringerung der enteralen Flüssigkeitsresorption bewirkt werde. Bezüglich der *Morbus Whipple* wurde geltend gemacht, dass es sich hierbei um eine bakteriell induzierte, chronisch rezidivierende Systemerkrankung mit multifaktorieller Pathogenese handle, bei der eine

durch eine Funktionsstörung an den intestinalen Zellen mit verursachte Diarrhöe eingeschlossen sei.

(b) Was die Neuheit betrifft, so sei im Dokument (4) weder offenbart, dass die an *Morbus Crohn* leidenden Patienten, die einer rückfallverhindernden Therapie unterzogen werden, an einer verringerten Flüssigkeitsresorption leiden, noch dass die behandelte Darmschleimhaut nicht entzündet sei.

(c) Bezüglich der erfinderischen Tätigkeit wies die Beschwerdegegnerin darauf hin, dass die im Dokument (26) durchgeführten Untersuchungen mit Hydrocortison und Methylprednisolon unternommen worden seien. Die dabei festgestellten Wirkungen ließen sich jedoch keinesfalls auf die gesamte Gruppe der Glucocorticosteroide übertragen. Noch viel weniger sei ersichtlich, dass diese Wirkungen konkret bei Budesonid auftreten würden, das zwar ein Vertreter der Gruppe der Glucocorticosteroide sei, aber eben nur einer von mehreren. Außerdem würden die im Dokument (26) verwendeten Wirkstoffe intravenös angewandt werden, während Budesonid topisch wirke.

(d) Hinsichtlich der Einwände der mangelnden Offenbarung wurde geltend gemacht, dass die Beweislast bei der Beschwerdeführerin liege, die keinerlei Beweise vorgelegt habe, dass die beanspruchte Erfindung nicht nacharbeitbar ist.

XI. Die Beschwerdeführerin beantragte, dass die Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 26. September 2001 aufgehoben und das Patent widerrufen wird. Eine mündliche Verhandlung wurde für den Fall beantragt, dass

die Kammer nicht den Widerruf des Patents beabsichtigen sollte.

- XII. Die Beschwerdegegnerin beantragte, dass die Beschwerde zurückgewiesen wird.

### **Entscheidungsgründe**

1. Die Beschwerde ist zulässig.

2. Zulässigkeit des Dokuments (39):

Das Dokument (39) wurde von der Beschwerdeführerin mit Schreiben vom 13. Dezember 2004 eingereicht. Es beschäftigt sich insbesondere mit den Fragen, (a) inwieweit zum Zeitpunkt des Prioritätsdatums des Streitpatents bekannt war, ob Glucocorticosteroide die enterale Flüssigkeitsresorption beeinflussen, (b) ob Budesonid zu den klassischen Glucocorticosteroiden zu zählen ist, und (c) wie der Fachmann die Wirksamkeit von Budesonid bei systemischer bzw. topischer Verabreichung einordnen würde.

Das Einreichen von Dokument (39) ist somit als Reaktion zu den von der Beschwerdegegnerin im Schreiben vom 28. Januar 2003 gemachten Ausführungen zur erfinderischen Tätigkeit zu werten. Infolgedessen wurde Dokument (39) nicht verspätet eingereicht und wird somit zugelassen (Artikel 114 (2) EPÜ).

3. Klarheit:

Die vorliegenden Ansprüche erfüllen die Erfordernisse von Artikel 84 EPÜ, da der darin beanspruchte Gegenstand

eindeutig die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der nicht entzündeten Darmschleimhaut betrifft. Aufgrund der nachfolgenden Entscheidung bezüglich der erfinderischen Tätigkeit (siehe Absatz 6) ist eine ausführliche Begründung hinsichtlich der Klarheit der Ansprüche nicht erforderlich.

4. Neuheit:

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche ist neu, da im Dokument (4) die Behandlung der nicht entzündeten Darmschleimhaut mittels Budesonid nicht spezifisch offenbart ist. Die Erfordernisse des Artikel 54 EPÜ sind somit erfüllt.

5. Ausreichende Offenbarung:

Der vorliegend beanspruchte Gegenstand erfüllt die Erfordernisse von Artikel 83 EPÜ, da in den Beispielen des Streitpatents Budesonid enthaltende Zubereitungen beschrieben sind und der Beschreibung zudem ein Wirkungsnachweis von Budesonid bei Ileostoma-Patienten, die keinerlei Entzündungsaktivität im Darm aufwiesen, zu entnehmen ist.

6. Erfinderische Tätigkeit:

- 6.1 Das Streitpatent betrifft die Verwendung von Budesonid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zuständen, die auf einer verringerten enteralen Flüssigkeitsresorption beruhen, wobei die Darmschleimhaut nicht entzündet ist (siehe Spalte 1, Zeilen 30-42 und Spalte 1, Zeile 58 - Spalte 2, Zeile 7 des Streitpatents).

- 6.2 Das Dokument (26) beschreibt eine Untersuchung über den Einfluss von Glucocorticosteroiden auf die Natrium- und Wasserresorption. Dabei wurde unter Verwendung der Wirkstoffe Methylprednisolon und Hydrocortison herausgefunden, dass Glucocorticosteroide die Natrium- und Wasserresorption sowohl durch die gesunde als auch durch die entzündete und die geheilte rektale Mucosa signifikant erhöhen ((26): Zusammenfassung; Seite 315, 1. vollständiger Absatz der rechten Spalte). Das Dokument (26) stellt somit den nächsten Stand der Technik dar.
- 6.3 Aus den Absätzen 6.1 und 6.2. ergibt sich, dass die Auswahl von Budesonid als Wirkstoff das einzige Unterscheidungsmerkmal gegenüber Dokument (26) darstellt. Bei der Formulierung des objektiven Problems ist nun zunächst zu untersuchen, welche technische Lehre das Dokument (26) vermittelt. Insbesondere ist dabei zu erörtern, ob, wie von der Beschwerdegegnerin postuliert, die darin beschriebenen Effekte bezüglich der Erhöhung der Natrium- und Wasserresorption auf die beiden Wirkstoffe Hydrocortison und Methylprednisolon beschränkt sind, oder ob sie sich, wie von der Beschwerdeführerin behauptet, auf die Gruppe der Glucocorticosteroide insgesamt beziehen.

Die Tatsache, dass besagte Effekte mit den beiden oben genannten Wirkstoffen nachgewiesen wurden, bedeutet nicht, dass die technische Lehre des Dokuments (26) auf diese beiden Substanzen beschränkt ist. So heißt es im letzten Absatz der rechten Spalte von Seite 314:

"The present study shows for the first time that pharmacological doses **of glucocorticoid hormones** stimulate acute changes in electrolyte and water

transport across normal and inflamed human rectal mucosa"

Des weiteren wird im ersten vollständigen Absatz der rechten Spalte von Seite 315 festgestellt:

"In conclusion, the present study shows that single pharmacological doses of **glucocorticoids** produce acute and significant increases in net sodium and water absorption across normal, inflamed and healed rectal mucosa"

(Hervorhebung durch die Kammer)

Daraus folgt, dass die im Dokument (26) nachgewiesenen Effekte bezüglich der Erhöhung der Natrium- und Wasserresorption durch die entzündete sowie nicht entzündete Mucosa in der Tat auf die Klasse der Glucocorticosteroide bezogen werden. Diese Verallgemeinerung der technischen Lehre ist plausibel, da, wie aus der Declaration von Prof. S. Okret (siehe Absatz 7 des Dokuments (39)) zu entnehmen ist, die Klasse der Glucocorticosteroide durch eine Reihe gemeinsamer pharmakologischer Eigenschaften gekennzeichnet ist.

Infolgedessen ist das objektive Problem wie folgt zu definieren: Bereitstellung einer alternativen Zusammensetzung zur Behandlung von Zuständen der nicht entzündeten Darmschleimhaut. Das Problem wurde gelöst durch die Auswahl von Budesonid.

Aufgrund des in Spalte 1, Zeilen 42-57 des Streitpatents dargestellten Wirkungsnachweises von Budesonid bei Ileostoma-Patienten, die keinerlei Entzündungsaktivität im Darm aufwiesen, ist die Kammer zu der Auffassung

gelangt, dass das oben definierte technische Problem in seiner Gesamtheit gelöst wurde.

- 6.4 Da, wie im Absatz 6.3 dargelegt wurde, das Dokument (26) die technische Lehre vermittelt, dass die Wirkstoffklasse der Glucocorticosteroide eine Erhöhung der enteralen Natrium- und Wasserresorption durch die nicht entzündete Mucosa bewirkt, ist bei der Frage, ob die Auswahl von Budesonid naheliegend ist, lediglich zu prüfen, ob der Fachmann diesen Wirkstoff den klassischen Glucocorticosteroiden zugeordnet hätte.

Diese Frage ist zu bejahen: so stellt z.B. das Dokument (4) Budesonid als bevorzugten Vertreter der Glucocorticosteroide zur Behandlung der *Morbus Crohn* und der *Colitis ulcerosa* dar ((4): Seite 1, Zeilen 11-16; Seite 3, Zeilen 12-28; Seite 5; Zeilen 3-6). Auch im Dokument (39) wird Budesonid als klassisches Glucocorticosteroid beschrieben (Dokument (39): Absatz 8).

Infolgedessen ist, ausgehend vom Dokument (26), die Auswahl von Budesonid als naheliegend anzusehen. Die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ sind daher nicht erfüllt.

- 6.5 Zusätzliche Argumente der Beschwerdegegnerin:  
Der Fachmann würde die gemäß Dokument (26) systemisch wirkenden Substanzen Hydrocortison und Methylprednisolon nicht durch das topisch verabreichte Budesonid ersetzen.

Dieser Argumentation kann insofern nicht gefolgt werden, als Budesonid nicht auf die topische Anwendung beschränkt ist (siehe Dokument (4), in dem Budesonid oral (= systemisch) appliziert wird).

## **Entscheidungsformel**

### **Aus diesen Gründen wird entschieden:**

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird widerrufen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Townend

J. Riolo