

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 02. April 2009**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1164/05 - 3.3.02

Anmeldenummer: 96111483.2

Veröffentlichungsnummer: 0759296

IPC: A61K 31/135

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Schnell zerfallende Arzneiform von Tramadol oder einem
Tramadolsalz

Patentinhaberin:

Grünenthal GmbH

Einsprechende:

ETHYPHARM

Stichwort:

Schnell zerfallende Arzneiform/GRÜNENTHAL

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 56

Relevante Rechtsnormen (EPÜ 1973):

-

Schlagwort:

"Erfinderische Tätigkeit (nein): Lösung der Aufgabe durch
Zusammenschau zweier Dokumente des Stands der Technik
nahegelegt"

Zitierte Entscheidungen:

-

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 1164/05 - 3.3.02

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.02
vom 02. April 2009

Beschwerdeführerin:
(Einsprechende)

ETHYPHARM
21, rue Saint-Matthieu
B.P. 45
F-78550 HOUDAN (FR)

Vertreter:

Koch, Gustave
Cabinet Plasseraud
52 rue de la Victoire
F-75440 Paris Cedex 09 (FR)

Beschwerdegegnerin:
(Patentinhaberin)

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen (DE)

Vertreter:

Kutzenberger, Helga
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
D-50668 Köln (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am 15. Juli 2005
zur Post gegeben wurde und mit der der
Einspruch gegen das europäische Patent
Nr. 0759296 aufgrund des Artikels 102 (2)
EPÜ 1973 zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: U. Oswald
Mitglieder: H. Kellner
J. Van Moer

Sachverhalt und Anträge

I. Auf die Patentanmeldung Nr. 96 111 483.2 wurde das europäische Patent Nr. 0 759 296 mit 5 Ansprüchen erteilt.

II. Patentanspruch 1 des erteilten Patents hat folgenden Wortlaut:

"Bindemittelfreie Tabletten von Tramadol oder einem Tramadolsalz zur oralen Applikation, enthaltend mikrokristalline Cellulose und Tramadol oder ein Tramadolsalz im Gewichtsverhältnis von wenigstens 2 : 1."

III. Die folgenden Entgegnungen wurden unter anderen im Einspruchsverfahren und im anschließenden Beschwerdeverfahren genannt:

(2) G.E. Reier, "Microcrystalline Cellulose in Tableting", Journal of Pharmaceutical Sciences", vol. 55, n°5, 1966, Seiten 510 bis 514

(3) EP-A1-0 365 480

(6) US 3 652 589

IV. Die Beschwerde richtet sich gegen die mit Datum vom 15. Juli 2005 zur Post gegebene Entscheidung der Einspruchsabteilung nach Artikel 102 (2) EPÜ, in der der Einspruch gegen das Patent zurückgewiesen wurde.

Der Einspruch war nach Artikel 100 (a) EPÜ auf den Einspruchsgrund mangelnde erfinderische Tätigkeit und

nach Artikel 100 (b) EPÜ auf mangelnde Ausführbarkeit gestützt.

Die Einspruchsabteilung führte zunächst aus, dass die im erteilten Patent offenbarte Lehre für den Fachmann insbesondere angesichts der Beispiele in der Streitpatentschrift ausführbar sei.

Bezüglich der erfinderischen Tätigkeit ging die Einspruchsabteilung davon aus, dass die dem Streitpatent zugrunde liegende technische Aufgabe in der Bereitstellung einer in Wasser schnell zerfallenden Tablette liege, die mikrokristalline Cellulose und vom Stand der Technik verschiedene Wirkstoffe enthalte.

Weder die Entgegenhaltung (2) noch die Entgegenhaltung (3), noch ihre Kombination könnten die streitpatengemäße Lehre nahelegen.

Auch unter Berücksichtigung weiterer Entgegenhaltungen könne der patentierte Gegenstand nicht nahegelegen haben.

- V. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) hat gegen diese Entscheidung Beschwerde erhoben.

- VI. Die Patentinhaberin hat mit Schreiben vom 27. Februar 2009 (Antwort auf die Beschwerdebegründung) einen Hilfsantrag vorgelegt. Patentanspruch 1 unterscheidet sich dabei vom erteilten Patentanspruch 1 (Hauptantrag) lediglich in der Streichung des Wirkstoffs Tramadol.

- VII. Mit Schreiben der Kammer vom 19. März 2009 wurde auf die Patentschrift (6) als möglicher nächstliegender Stand

der Technik aufmerksam gemacht, der dann gegebenenfalls in Zusammenschau mit Entgegenhaltung (2) zu betrachten wäre.

VIII. Die mündliche Verhandlung hat am 2. April 2009 stattgefunden.

IX. Das Vorbringen der Beschwerdeführerin kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Es wird weiterhin vorgetragen, dass die streitpatentgemäße Lehre nicht nacharbeitbar sei. Insbesondere der innere Widerspruch im Patentanspruch 1, dass einerseits ein Gehalt an mikrokristalliner Cellulose vorgeschrieben sei und andererseits die Bindemittelfreiheit gefordert werde, sei angesichts der Tatsache, dass mikrokristalline Cellulose als Bindemittel anzusehen sei, so nicht realisierbar.

Im Übrigen sei die Lehre des Streitpatents nicht erfinderisch, da die Aufgabe nicht in der vollen Breite des Anspruchs gelöst werde. Zum einen beschränke die Patentinhaberin selbst die Aufgabe auf sehr gut wasserlösliche Wirkstoffe, deren Löslichkeit die erfolgreiche Entwicklung von in Wasser schnell zerfallenden Tabletten verhindert hätte, während Tramadol - obwohl im Patentanspruch explizit genannt, **nicht** sehr gut wasserlöslich sei. Zum anderen sei keine Obergrenze für das Verhältnis mikrokristalline Cellulose zu Wirkstoff angegeben und zumindest bei hohen Gehalten an mikrokristalliner Cellulose sei eine gute Zerfallsgeschwindigkeit aus Druckschrift (2) bekannt gewesen. Die Übertragung dieser Lehre auf

Tramadolhydrochlorid bedürfe keiner erfinderischen Tätigkeit.

- X. Die Argumente der Beschwerdegegnerin lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Die streitpatentgemäße Lehre sei insgesamt zu betrachten und somit sei klar, dass mikrokristalline Cellulose im Sinne des Patents eben nicht als Bindemittel angesehen werde.

Ausgehend von Entgegenhaltung (6) sei die Aufgabe der Erfindung darin zu sehen, Tabletten bereit zu stellen, die schneller zerfallen und Tramadol oder ein Salz davon schnell freisetzen.

Die Lösung dieser Aufgabe, durch Verwendung von mikrokristalliner Cellulose bei einem bestimmten Mindestverhältnis von mikrokristalliner Cellulose und Wirkstoff und unter Verzicht auf den Einsatz von weiteren Bindemitteln, sei durch die Druckschrift (6) auch in Kombination mit Entgegenhaltung (2) nicht nahegelegt.

Dies gelte um so mehr, als in Entgegenhaltung (2) an keiner Stelle offenbart sei, dass die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes eine besondere Rolle spiele. Auch sei der Wirkstoff Tramadol oder eines seiner Salze in keiner Weise erwähnt und die Aussagen über besonders gute Zerfallszeiten bezögen sich ausschließlich auf Tabletten ohne irgend einen Wirkstoff, was ebenfalls nicht auf Tramadol und seine Salze schließen lasse.

Zusätzlich spiele das Mengenverhältnis zwischen mikrokristalliner Cellulose und Wirkstoff in Entgegenhaltung (2) überhaupt keine Rolle. In den Beispielen seien sowohl Verhältnisse über 2 : 1 als auch darunter liegende verwirklicht, so dass dieses Merkmal durch die Zusammenschau der Entgegenhaltungen (6) und (2) nicht nahegelegt worden sein könne.

Neben der Lactose sei die mikrokristalline Cellulose im Übrigen weitgehend als gleichwertig oder im Hinblick auf die Freisetzung des Wirkstoffs sogar bedenklich dargestellt, so dass auch aus diesem Grund kein Hinweis auf ihren Einsatz vorliege.

Auf die Frage, ob nicht auf Seite 510 von Entgegenhaltung (2) wegen der beschriebenen Nachteile von Lactose und im Einklang mit der Benutzung von Tabletten aus ausschließlich mikrokristalliner Cellulose für die Zerfallsversuche im Grunde ein kompletter Ersatz von Lactose durch mikrokristalline Cellulose angesprochen sei, wurde ausgeführt, dass der Nachteil des Verfärbens von Lactose im Zusammenhang mit Tramadol und seinen Salzen keine Rolle spiele, weil keine Aminogruppen zum Auslösen der Maillard-Reaktion vorhanden seien.

- XI. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents.

- XII. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte die Zurückweisung der Beschwerde oder hilfsweise die Aufrechterhaltung des Streitpatents im Umfang des mit

Schreiben vom 27. Februar 2009 eingereichten Hilfsantrags.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Die Anspruchsfassung nach Hilfsantrag wird zum Verfahren zugelassen, da sie einen *bona fide* Versuch darstellt, den Argumenten der Beschwerdeführerin zu begegnen.
3. Der erteilte Patentanspruch 1 bezieht sich auf "bindemittelfreie" Tabletten.

In der Pharmazie werden üblicherweise die gleichen Hilfsstoffe in wechselnden funktionalen Zusammenhängen, also zum Beispiel in verschiedenen Rezepturen ein Mal als Binder, ein anderes Mal als Füllmittel oder in einem dritten Fall als Sprengmittel eingesetzt.

Der den Patentgegenstand nacharbeitende Fachmann kann deshalb, trotz des Adjektivs "bindemittelfrei", seine Hilfsstoffe auch unter Berücksichtigung ihrer Funktion frei einsetzen, weil zum Beispiel ein von der mikrokristallinen Cellulose verschiedenes Bindemittel gegebenenfalls als Füller oder als Sprengmittel verwendet werden würde.

Dieser Sachverhalt wird dadurch bestätigt, dass die Beschwerdegegnerin selbst, gemäß dem erteilten Unteranspruch 3 und im Einklang mit ihrem eigenen Vortrag in der mündlichen Verhandlung, den Einsatz von

Stärke vorsieht, welche wiederum in anderen Rezepturen als Binder vorgesehen ist beziehungsweise wirken kann.

Unter diesen Umständen kann die Ausführbarkeit der beanspruchten Erfindung auch im Hinblick darauf anerkannt werden, dass die beanspruchten Tabletten "bindemittelfrei" sein sollen.

Allerdings ist dann, nämlich unter Berücksichtigung der vorstehend beschriebenen Multifunktionalität bei den Hilfsstoffen, das Adjektiv "bindemittelfrei" insgesamt bedeutungslos und nicht als Merkmal im patentrechtlichen Sinn anzusehen.

4. Streitgegenstand sind demnach
 - Tabletten zur oralen Applikation,
 - enthaltend mikrokristalline Cellulose und
 - Tramadol oder ein Tramadolsalz
 - im Gewichtsverhältnis von wenigstens 2 : 1.

5. Entgegenhaltung (6) betrifft nach dem dortigen Beispiel 17
 - Tabletten zur oralen Applikation,
 - enthaltend unter anderem Lactose und
 - ein Tramadolsalz
 - im Gewichtsverhältnis von 144 : 50.

Wegen der Anwesenheit von mikrokristalliner Cellulose ist der streitpatentgemäße Gegenstand als neu zu bezeichnen.

6. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)
- 6.1 Der nächstliegende Stand der Technik ist Entgegenhaltung (6). Anderes wurde auch in der mündlichen Verhandlung nicht mehr geltend gemacht.
- 6.2 Die Aufgabe der anspruchsgemäßen Lehre ist demgegenüber die Bereitstellung einer hinsichtlich Zerfallszeit und Freisetzung verbesserten Tablettenform von Tramadolhydrochlorid. Probleme bei Zerfallszeit und Freisetzung waren dem Fachmann nämlich für Tramodolhaltige Tabletten nach übereinstimmender Aussage von Beschwerdeführerin und Beschwerdegegnerin bekannt.
- 6.3 Die Aufgabe soll dadurch gelöst werden, dass mikrokristalline Cellulose in einer Menge von wenigstens 2 : 1 im Verhältnis zum Wirkstoff eingesetzt wird.
- 6.4 Im Licht der im Streitpatent beschriebenen Versuche ist es glaubhaft, dass diese Aufgabe auch tatsächlich gelöst wird. Insbesondere liegt mit dem Beispiel 6 in der Streitpatentschrift ein Vergleichsversuch unter Berücksichtigung dieses nächsten Stands der Technik vor. Dabei wurden eine bessere Zerfallszeit und bessere Freisetzung geltend gemacht.
- 6.5 Aus Entgegenhaltung (2) geht nun hervor, dass Lactose zwar ein hervorragendes Hilfsmittel bei der Tablettierung ist, aber wegen verschiedener, ihr zuzuschreibender Nachteile von mikrokristalliner Cellulose weit übertroffen wird. Mit mikrokristalliner Cellulose seien insbesondere Tablettenhärte und

Abriebfestigkeit bei dennoch ungewöhnlich kurzen Zerfallszeiten gewährleistetbar.

Bereits durch die Beschreibung der Nachteile von Lactose, insbesondere hinsichtlich Verfärbung unter bestimmten Umständen und der begrenzten Härte von daraus gepressten Tabletten (siehe (2), Seite 510, linke Spalte, Zeilen 7 bis 14) und weil bezüglich der Zerfallszeit an erster Stelle über Versuche mit Tabletten berichtet wird, die ausschließlich mikrokristalline Cellulose enthalten (siehe (2), Seite 510, rechte Spalte, Zeilen 6 bis 9) wird in Entgegenhaltung (2) ein Ersatz von Lactose durch mikrokristalline Cellulose nahegelegt. Die den Ergebnissen in den Tabellen I bis III in Entgegenhaltung (2) zugrundeliegenden Versuche zu Härte, Stabilität und Zerfallszeit beziehen sich ebenfalls auf Tabletten aus reiner mikrokristalliner Cellulose und bestätigen dadurch diese Einschätzung.

Unter Einbeziehung verschiedene Wirkstoffe werden in Entgegenhaltung (2) dann Versuche bezüglich der Trennung von Komponenten während der Verpressung, zur Freisetzung der Wirkstoffe und zur Eignung der mikrokristallinen Cellulose als trockener Binder beziehungsweise Sprengmittel dargestellt (siehe (2), ab Seite 511, rechte Spalte, letzter Absatz; ab Seite 512, linke Spalte, letzter Absatz und auf der gleichen Seite, rechte Spalte, ab dem dritten Absatz mit den zugehörigen Tabellen IV, V/VI und VII). Die Ergebnisse sind trotz der zunächst geäußerten Vorbehalte hinsichtlich der Freisetzung von Wirkstoffen aus mikrokristalliner Cellulose (wegen ihrer großen Oberfläche) letzten Endes komplett positiv zugunsten des Einsatzes der

mikrokristallinen Cellulose (siehe (2), Seite 514, ab dem vorletzten Absatz in der linken Spalte).

Entgegenhaltung (2) befasst sich nach alle dem in erster Linie mit den durch mikrokristalline Cellulose erreichbaren hervorragenden Zerfallszeiten von Tabletten und kommt auch bei Betrachtung anderer in diesem Zusammenhang wichtiger Parameter (einschließlich des Freisetungsverhaltens für ausgewählte Wirkstoffe) zu positiven Ergebnissen.

Daraus lässt sich für die Lösung des Problems der Verbesserung der Zerfallszeiten von Tabletten mit dem Wirkstoff Tramadolhydrochlorid unter Berücksichtigung der Freisetzung die Empfehlung ableiten, die Lactose durch mikrokristalline Cellulose zu ersetzen.

Diesem Hinweis zu folgen, und die benötigten Mengen an mikrokristalliner Cellulose mit einfachen Routineversuchen festzustellen, bedurfte es keiner erfinderischen Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ).

7. Nachdem das in Beispiel 17 von Entgegenhaltung (6) eingesetzte Tramadolhydrochlorid ein Tramadolsalz ist, und weil sich die Patentansprüche 1 von Haupt- und Hilfsantrag lediglich in der Abwesenheit von Tramadol bei unveränderter Anwesenheit von Tramadolsalzen unterscheiden, gilt vorstehende Argumentation und Schlussfolgerung bezüglich mangelnder erfinderischer Tätigkeit sowohl für den Gegenstand des Hauptantrags als auch für den des Hilfsantrags.
8. Auch die weiteren Argumente der Beschwerdegegnerin können unter diesen Umständen nicht greifen:

- 8.1 Die Patentinhaberin hat argumentiert, der Fachmann würde die Entgegenhaltungen (6) und (2) nicht kombinieren, weil sich in Entgegenhaltung (2) kein Hinweis auf den konkreten Wirkstoff Tramadol und Salze davon finde, und weil sich aus Versuchen mit Tabletten aus dem reinen Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ohne Wirkstoff keine Schlüsse auf Tramadol-haltige Tabletten ziehen ließen.

Gerade die Reihe von beschriebenen Versuchen ohne Wirkstoff unterstreicht jedoch in Entgegenhaltung (2) die Allgemeingültigkeit der Aussagen und die zu Grunde liegende Empfehlung, für alle Wirkstoffe statt Lactose mikrokristalline Cellulose einzusetzen.

- 8.2 Die von der Patentinhaberin angeführten Textstellen, die als Empfehlungen zur Verwendung von Lactose oder als Vorbehalte gegen den Einsatz von mikrokristalliner Cellulose aufgefasst werden können, werden regelmäßig im weiteren Text wieder relativiert. So werden unmittelbar anschließend an die Feststellung, dass sprühgetrocknete Lactose in der Tablettierung erfolgreich eingesetzt wurde, ihre Nachteile dargestellt und zur Vermeidung dieser Nachteile der Einsatz von mikrokristalliner Cellulose empfohlen. Die Empfehlung wird mit Zitaten von bekannten Versuchen und mit eigenen Versuchsergebnissen untermauert (insbesondere Seite 510 von (2), linke und rechte Spalte und "Diskussion" auf den Seiten 513 und 514).

Auch die auf Basis des Wissens, dass mikrokristalline Cellulose eine große spezifische Oberfläche aufweise, zunächst geäußerte Vermutung, dass Probleme mit der

Freigabe des Wirkstoffs auftreten könnten, wird sofort durch die Ergebnisse von konkreten Versuchen aufgehoben und die Empfehlung der Verwendung von mikrokristalliner Cellulose uneingeschränkt aufrechterhalten (siehe Entgegenhaltung (2), Seite 514, linke Spalte, zweiter vollständiger Absatz von unten).

Dem tut es dann auch keinen Abbruch, wenn der unter anderem konkret geäußerte Nachteil von sprühgetrockneter Lactose, nämlich der der möglichen Braunfärbungen, wegen des allgemeinen Fachwissens im Zusammenhang mit dem Wirkstoff Tramadol nicht unmittelbar befürchtet wird.

9. Nachdem also der Gegenstand von Patentanspruch 1 des erteilten Patents nach Hauptantrag und, wie unter Punkt 7 dieser Entscheidung dargestellt, auf Grund der gleichen Argumentation auch der Gegenstand von Patentanspruch 1 des Hilfsantrags nicht auf einer erfinderischen Leistung beruht (Artikel 56 EPÜ), war das Patent insgesamt zu widerrufen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

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

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

N. Maslin

U. Oswald