

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) [] Veröffentlichung im AB1.
(B) [X] An Vorsitzende und Mitglieder
(C) [] An Vorsitzende

E N T S C H E I D U N G
vom 5. April 2000

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0452/96 - 3.3.2

Anmeldenummer: 88117902.2

Veröffentlichungsnummer: 0316633

IPC: A61K 31/55

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Azelastin enthaltende Arzneimittel zur Anwendung in der Nase und/oder am Auge

Patentinhaber:

ASTA Medica Aktiengesellschaft

Einsprechender:

Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH

Stichwort:

Azelastin/ASTA

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 56

Schlagwort:

"Spezifizierung eines Wirkorts bei bekannter Behandlung nicht unbedingt zweite oder weitere medizinische Anwendung"
Erfinderische Tätigkeit - nein - Behandlung an naheliegenderem Wirkort"

Zitierte Entscheidungen:

G 0001/83, T 0143/94

Orientierungssatz:



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 0452/96 - 3.3.2

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2
vom 5. April 2000

Beschwerdeführer: ASTA Medica Aktiengesellschaft
(Patentinhaber) Weismüllerstraße 45
D-60314 Frankfurt am Main (DE)

Vertreter: Bezold, Gunter, Dr.
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser
Anwaltssozietät
Maximilianstraße 58
D-80538 München (DE)

Beschwerdegegner: Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH
(Einsprechender) Brunsbütteler Damm 165 - 173
D-13581 Berlin (DE)

Vertreter: Maiwald, Walter, Dr. Dipl.-Chem.
Maiwald GmbH
Postfach 15 13 09
D-80048 München (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
28. März 1996 zur Post gegeben wurde und mit
der das europäische Patent Nr. 0 316 633
aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ widerrufen
worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: P. A. M. Lançon
Mitglieder: U. Oswald
R. E. Teschemacher

Sachverhalt und Anträge

I. Auf die europäische Patentanmeldung Nr. 88 117 902.2 betreffend "Azelastin enthaltende Arzneimittel zur Anwendung in der Nase und/oder am Auge" wurde das europäische Patent Nr. 0 316 633 auf der Grundlage von sieben Ansprüchen erteilt.

II. Gegen das erteilte Patent hatte die Beschwerdegegnerin unter Hinweis auf Artikel 100 a) EPÜ wegen mangelnder Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit des Gegenstandes des Streitpatents Einspruch eingelegt und zur Stützung des Einspruches insbesondere auf die Entgegenhaltung

(1) DE-C-2 164 058

Bezug genommen.

III. Von der Vielzahl der weiteren im Verlaufe des Einspruchs- und Beschwerdeverfahrens von den Parteien genannten Dokumente sind die folgenden von Bedeutung geblieben:

(11) Vergleich der Wirksamkeit und Tolerierbarkeit von Azelastin Nasenspray, Azelastin Tabletten und Astemizol in der Behandlung jahreszeitbedingter allergischer Rhinitis, Projektnummer A-05610, Studiennummer 2758, datiert 16. November 1990;

(16) International Journal of Pharmaceutics, 12, (1982), Seiten 77 - 85;

(17) Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azelastin HCl Nasenspray während sechs

monatiger Behandlung von Patienten mit
perennialler allergischer Rhinitis, Projektnummer
A-5610, Studiennummer 2611, datiert
10. Februar 1989;

- (18) Schutz von Azelastin HCl Nasenspray gegenüber
nasalen Veränderungen, hervorgerufen durch
Allergene, Projektnummer A 5160, Studiennummer
2688, datiert 9. März 1990;
- (19a) Rote Liste 1986, Seite 81, Gruppe S7;
- (19b) Rote Liste 1995, Seiten 260/261, insbes.
Gruppe S76;
- (20) Pharmaceutical Research, Band 4, No. 6, 1987,
Seiten 445 - 449;
- (21a) "Funktionelle Dermatologie", G. Stüttgen und
H. Schaefer, Springer Verlag Berlin Heidelberg
New York, 1974, Seite 415;
- (21b) "Textbook of Dermatology", A. Rook et al, erster
Band, dritte Ausgabe 1979, Blackwell Scientific
Publications, Seiten 458/459;
- (21c) Prescribers Journal 1983, 23, Seiten 47 bis 53;
- (21d) "Externe Therapie von Hautkrankheiten",
O. P. Hornstein et al, Georg Thieme Verlag
Stuttgart New York 1985, Seite 437;
- (21e) "Martindale The Extra Pharmacopoeia",
E. F. Reynolds, 29. Ausgabe 1989, The
Pharmaceutical Press London, Seite 443;

(21f) "drug facts and comparisons", Ausgabe 1995, Facts and Comparisons St. Louis, Seiten 2632/2633.

- IV. Die Einspruchsabteilung hat mit der am 28. März 1996 zur Post gegebenen Entscheidung das Patent unter Artikel 102 (1) EPÜ widerrufen.

Die Einspruchsabteilung begründete ihre Entscheidung im wesentlichen damit, daß das im Streitpatent beanspruchte Azelastin enthaltende Arzneimittel durch Beispiel 24 der Entgegenhaltung (1) neuheitsschädlich vorweggenommen werde. Die dort beschriebene 0.3%ige Lösung sei, wie durch die Einsprechende glaubhaft dargelegt, auch zur nasalen Anwendung oder zur Anwendung am Auge geeignet. In Beispiel 24 sei zwar nur allgemein eine Wirkstoffbase als Einsatzprodukt genannt, aufgrund des Sachverhaltes, daß Azelastin den besonders bevorzugten Wirkstoff dieser Entgegenhaltung darstelle, müsse aber davon ausgegangen werden, daß dieses Beispiel auf Azelastin gerichtet sei.

Die Hilfsanträge, die unter anderem eine Ausschlußbestimmung besagten Bespiels 24 enthielten, seien zwar formal neu, es fehle jedoch an der notwendigen erfinderischen Tätigkeit, da aus der in der Beschreibung zum Streitpatent genannten Entgegenhaltung DE-A-3 530 793 bekannt sei, daß dem Azelastin verwandte Verbindungen zur nasalen Behandlung von Rhinitis in Form von Lösungen oder Salben eingesetzt würden.

- V. Die Beschwerdeführerin hat gegen diese Entscheidung Beschwerde erhoben. Am 5. April 2000 hat eine mündliche Verhandlung stattgefunden, in deren Verlauf die Beschwerdeführerin einen neuen Haupt- und Hilfsantrag eingereicht hat. Der einzige Anspruch des Hauptantrages lautet wie folgt:

"Verwendung von Azelastin oder dessen physiologisch verträglichen Salzen als alleiniger Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur nasalen oder okularen Behandlung von allergisch bedingtem oder vasomotorischem oder durch Rhino-Viren verursachtem Schnupfen und dessen Krankheitssymptomen."

Der einzige Anspruch des Hilfsantrages unterscheidet sich vom Wortlaut des Anspruchs des Hauptantrages durch die Ergänzung "Verwendung.....zur Herstellung eines Arzneimittels mit einem Gehalt an Azelastin von 0,003 bis 0,5 Gew.-% Azelastin....".

Die Beschwerdeführerin hat schriftlich und mündlich unter anderem folgendes vorgetragen:

Die Neuheit des Gegenstandes des Streitpatents gründe sich gegenüber allen genannten Entgegenhaltungen auf die nasale und okulare Behandlung in der beanspruchten Verwendung, wobei die dem beanspruchten Gegenstand am nächsten kommende Entgegenhaltung (1) Azelastin lediglich neben weiteren Benzylphthalazinon-Derivaten für übliche systemische Anwendungen, wie perorale Verabreichung, beschreibe.

Aus einer Gesamtschau der Veröffentlichungen (16) und (19a) bis (21f) sei für den Fachmann ein Vorurteil gegenüber der nasalen und okularen Applikation der aus der Entgegenhaltung (1) bekannten Azelastinzubereitungen gegeben. Daß ein solches Vorurteil nicht nur in der medizinischen Literatur, sondern auch in der Praxis bestanden habe, sei aus dem überreichten Diagramm zu sinkenden Absatzzahlen topischer Antihistamin-Präparate beginnend mit dem Jahr 1976 zu entnehmen.

Für die erfinderische Tätigkeit spreche, daß das verwendete Azelastinarzneimittel praktisch keine Zilientoxizität aufweise und Hautreizungen nicht hervorgerufen würden. Insbesondere sei zu vermerken, daß eine kombinatorische Anwendung mit nachteiligen alpha-Sympathikomimetika nicht erforderlich sei, da im Gegensatz zu allen bekannten Antihistaminika Azelastin bei topischer Anwendung in der Nase auch die Symptome der verstopften Nase bekämpfe. Dieser Effekt sei bei den systemischen Anwendungen von Azelastin gemäß der Entgegenhaltung (1) nicht zu erzielen. Die Studien (11) sowie (17) und (18) belegten diese Effekte.

Im Lichte des Standes der Technik nach der Entgegenhaltung (1) könne somit die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe darin gesehen werden, einen neuen Weg zur Behandlung von Heuschnupfen oder vasomotorischem oder durch Rhino-Viren verursachtem Schnupfen zu finden.

Mit Bezug auf das bestehende Vorurteil gegenüber dem nasalen oder okularen Applikationsort von Azelastin und die weiterhin erzielten Vorteile, die wie folgt zusammengefaßt werden könnten:

- (i) anwendbar in geringerer Dosis als Mittel in Tablettenform,
- (ii) keine medikamentös bedingte Müdigkeit,
- (iii) verbesserte Wirkung bei verstopfter Nase gegenüber Tablettenform,
- (iv) Wirkung bis zu 12 Stunden,

- (v) Anwendungszeitraum bis zu 6 Monaten gegenüber 3 Tagen bis 4 Wochen bei bekannten Präparaten,
- (vi) schneller Wirkungseintritt innerhalb von 30 Minuten,

sei die beanspruchte Lösung gegenüber der Entgegenhaltung (1) als erfinderisch anzusehen.

Der Hilfsantrag diene zur Spezifizierung des als vorteilhaft anzusehenden geringen Wirkstoffanteils im Arzneimittel.

VI. Die Beschwerdegegnerin hat schriftlich unter anderem ausgeführt, daß auf der Grundlage der gleichen Dokumente, im Gegensatz zum Vortrag der Beschwerdeführerin, das Vorhandensein eines Vorurteils gegenüber nasaler und okularer Applikation von Azelastin als Wirkstoff zu bestreiten sei. Darüber hinaus könne nicht unberücksichtigt bleiben, daß die Entgegenhaltung (1) ausdrücklich die Behandlung von Heufieber und Rhinitis vasomotorica beschreibe, wobei die in diesem Zusammenhang genannten Zubereitungsformen Tropfen, Pasten und Salben als Lokaltherapeutika zur Aufbringung auf Schleimhäute der Nase oder des Auges zu verstehen seien. Vermeintlich überraschende Vorteile, wie geringere Dosis und schnellerer Wirkungseintritt, lägen bei lokaler anstatt peroraler Applikation mit Tabletten für den Fachmann als Selbstverständlichkeiten auf der Hand.

VII. Die Beschwerdegegnerin hat mit Schreiben vom 16. April 1997 ihren Einspruch zurückgenommen und sich in der Folge nicht mehr am Verfahren beteiligt.

VIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des in der mündlichen Verhandlung als Hauptantrag vorgelegten Patentanspruchs. Hilfsweise beantragte sie die Aufrechterhaltung auf der Grundlage des ebenfalls in der mündlichen Verhandlung als Hilfsantrag vorgelegten Patentanspruchs.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Die Kammer sieht im Rahmen des Beschwerdeverfahrens keinen Grund eines der im Einspruchs- oder Beschwerdeverfahren nachträglich eingereichten Dokumente als verspätetes Vorbringen zurückzuweisen, da der Inhalt dieser Dokumente, wenn auch teilweise nur gutachtlich, entweder als Antwort auf die Entscheidungsgründe der Einspruchsabteilung oder als technisches Hintergrundwissen gesehen werden kann.

In der Zurückweisung der innerhalb der Frist nach Regel 71a EPÜ eingereichten Dokumente (15) bis (19b) durch die Einspruchsabteilung als verspätet gemäß Artikel 114 (2) EPÜ sieht die Kammer keinen Verstoß gegen die Verpflichtung zur Gewährung rechtlichen Gehörs nach Artikel 113 EPÜ, wie dies von der Beschwerdeführerin in der Beschwerdebegründung behauptet wird. Die Setzung einer Frist nach Regel 71a EPÜ ist nicht als Aufforderung zur Einreichung weiterer Beweismittel anzusehen (T 39/93, ABl. EPA 1997, 134). Sie läßt daher die Befugnis zur Zurückweisung verspäteten Vorbringens unberührt. Mit der Beurteilung, daß die neu eingereichten Dokumente weniger relevant seien als das

zu diesem Zeitpunkt bereits im Verfahren befindliche Material und daß keine Gründe erkennbar seien, warum diese Dokumente nicht auch zu einem früheren Zeitpunkt hätten eingereicht werden können, hat die Einspruchsabteilung im Rahmen anerkannter Rechtsprechungsgrundsätze gehandelt (Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, 3. Auflage 1998, VI.F.2.1).

3. Der einzige Anspruch des Hauptantrages entspricht dem erteilten Anspruch 2 und läßt sich aus Anspruch 2 der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung herleiten. Der zusätzlich im einzigen Anspruch des Hilfsantrages eingefügte Gehalt des Arzneimittels an Azelastin findet seine Stütze auf Seite 4, Zeilen 3 bis 7, entsprechend Seite 6, zweiter Absatz der ursprünglich eingereichten Beschreibung.

Die Erfordernisse des Artikels 123 (2) und 123 (3) EPÜ sind somit als erfüllt anzusehen.

4. Der für die Beurteilung der Neuheit des beanspruchten Gegenstandes einzig relevante Stand der Technik ist die Entgegenhaltung (1).
 - 4.1 Diese Entgegenhaltung betrifft basisch substituierte 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-Derivate mit starker Antihistamin-Wirkung, ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese als Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Präparate. Als besonders bevorzugt wird 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon (Azelastin) beansprucht. Azelastin wird als besonders bevorzugtes Derivat wegen seiner guten Wirksamkeit genannt. Die als erfindungsgemäß angesehenen Produkte sollen in den üblichen Zubereitungsformen anwendbar sein. Erwähnt sind unter

anderem Tropfen und Salben. Diese Zubereitungsformen sollen mit Erfolg u. a. zur Behandlung bei Veränderungen der Haut und Schleimhaut, wie Heufieber und Rhinitis vasomotorica, eingesetzt werden. Monopräparate sind ausdrücklich erwähnt. Gemäß den Vergleichsbeispielen werden unter anderem 0,215 mg/kg der Verbindung 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon (Azelastin) appliziert. Mit Bezug auf weitere Testergebnisse wird die Effizienz und hohe orale Wirksamkeit sowie die lange Wirkungsdauer der Verbindung betont. Schließlich beschreibt Beispiel 24 die Herstellung einer Lösung enthaltend 300 mg Wirkstoffbase (als Hydrochlorid), aufgefüllt auf 100 ml, die in Ampullen verschlossen und sterilisiert wird (vgl. (1), Spalte 1, Zeilen 30 bis 32; Spalte 3, Zeilen 7 bis 11; Spalte 4, Zeile 66 bis Spalte 6, Zeile 15; Spalte 6, Zeilen 16 bis 41, insbes. Zeile 36).

- 4.2 Der Gegenstand des einzigen Anspruchs des Hauptantrages ist gemäß Wortlaut weder auf topische Anwendungen eingeschränkt, noch kann eine systemische Wirkung von Azelastin als ausgeschlossen angesehen werden. Die Kammer kann somit nur zu dem Schluß gelangen, daß der **Unterschied** des Gegenstands des einzigen Anspruchs des Hauptantrages gegenüber den in der Entgegenhaltung (1) als bekannt offenbarten Verwendungen von Azelastin nicht bereits generell in einer topischen gegenüber einer systemischen Anwendung gesehen werden kann. Vielmehr kommt bei bekannter allgemeiner Behandlungsmöglichkeit nicht näher spezifizierter Schleimhäute als neues Merkmal lediglich die in der Entgegenhaltung (1) nicht erwähnte nasale oder okuläre Behandlung in Betracht, also der **Ort der Behandlung** auf der Schleimhaut.

- 4.3 Besagter einziger Anspruch des Hauptantrages ist zwar in

der von der Großen Beschwerdekammer in der Entscheidung G 1/83 (ABl. EPA 1985, 60) festgelegten Form für eine zweite oder weitere medizinische Anwendung abgefaßt. In der Entgegnung (1) ist aber bereits die Behandlung der Schleimhaut als solche offenbart. Daher erscheint es der Kammer zweifelhaft, ob in der Angabe der Behandlung spezieller Orte der Schleimhaut, wie in der Nase oder dem Bindehautsack des Auges (Okular), eine Grundlage für die Anerkennung einer zweiten oder weiteren medizinischen Indikation im Sinne der Entscheidung der Großen Beschwerdekammer gesehen werden kann. Der Verweis auf die Schleimhaut in der Entgegnung (1) nimmt diesen Behandlungsweg jedenfalls generell als nicht mehr neu vorweg, so daß eine Situation wie sie der Entscheidung T 143/94 (ABl. EPA 1996, 430, "Trigonellin") zugrunde lag, im vorliegenden Fall nicht unmittelbar gesehen werden kann.

- 4.4 Da die nachstehenden Ausführungen zur Frage der erfinderischen Tätigkeit des Gegenstandes des Streitpatents zu einem eindeutigen Ergebnis führen, kann im vorliegenden Fall eine abschließende Beurteilung der Frage, ob eine weitere Indikation vorliegt dahingestellt bleiben und die Neuheit des beanspruchten Gegenstandes zugunsten der Beschwerdeführerin unterstellt werden.
5. Auf der Grundlage des voranstehend unter Punkt 4.2 Gesagten kann folglich zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe gegenüber der Entgegnung (1), die unstreitig auch den nächstkommenden Stand der Technik darstellt, lediglich darin gesehen werden, einen definierten Applikationsort auf der Schleimhaut für die Behandlung von allergisch bedingtem oder vasomotorischem oder durch Rhino-Viren verursachtem Schnupfen zu finden.

6. Die Beschwerdeführerin hat sich zwar darauf berufen, daß entgegen allen Erwartungen Azelastin als einziges Antihistaminikum das Problem der verstopften Nase in der Anwendung als einziger Wirkstoff löse und dies auch nur bei lokaler topischer Applikation, wohingegen alle anderen bekannten Antihistaminika hierfür die gleichzeitige Anwendung von alpha-Sympathikomimetika erforderten.

Daß diese Problemlösung im Vergleich zu anderen Antihistaminika tatsächlich gegeben sein soll, ist im vorliegenden Fall aber entscheidungsunerheblich und soll von der Kammer nicht in Zweifel gestellt werden. Es fragt sich jedoch, ob dies wirklich eine weitere Aufgabe gegenüber den aus der Entgegenhaltung (1) bekannten Azelastinanwendungen begründen kann. In diesem Zusammenhang vermag die Kammer jedenfalls nicht zu erkennen, auf welcher Grundlage die vorgelegten klinischen Studienberichte (11), (17) und (18) als Vergleichstest gegenüber den aus der Entgegenhaltung (1) bekannten Anwendungen dienen könnten, wenn, wie voranstehend aufgezeigt, dieser Stand der Technik durch die Anwendungsmöglichkeit von Tropfen und Salben bei Veränderungen der Schleimhaut **nicht ausschließlich auf eine systemische Wirkung von Azelastin eingeschränkt** sein soll. Die Studien (11), (17) und (18) belegen unstreitig für Azelastin als Wirkstoff nur Vorteile von Nasensprays gegenüber peroraler Verabreichung von Tabletten.

In diesem Zusammenhang ist zu betonen, daß der einzige Anspruch gemäß Hauptantrag nicht als auf die Verwendung von Azelastin zur Herstellung eines Nasensprays zur Behandlung von allergisch bedingtem oder vasomotorischem oder durch Rhino-Viren verursachtem Schnupfen

eingeschränkt ist.

Aufgrund des Fehlens relevanter Vergleichsstudien gegenüber den Anwendungsformen von Azelastin nach dem nächstkommenden Stand der Technik und insbesondere in Abwesenheit jeglicher Stütze im Streitpatent für eine spezifische Wirkung von Azelastin auf die sogenannte verstopfte Nase einzig bei topisch lokaler Applikation sieht die Kammer keine Möglichkeit, eine solche Wirkung in die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe einzubeziehen, zumal erstmalig in der mündlichen Verhandlung geltend gemacht wurde, daß diese Wirkung bei systemischer Anwendung völlig fehle. Dieser Vortrag scheint auch nicht im Einklang mit den in Dokument (11) vorgelegten Versuchsergebnissen zu sein (vgl. insbes. "Summary", Abs. 3).

Dies gilt gleichermaßen für die noch angeführten Vorteile, wie nicht vorhandener bitterer Geschmacks-
eindruck des nach dem Streitpatent verabreichten Azelastins bei einer sehr hohen Anzahl von Testpersonen, zumal im Streitpatent Seite 2, Zeilen 36/37, Azelastinlösungen als mit außerordentlich bitterem Geschmack behaftet beschrieben werden und demnach wohl nur eine bestimmte Sprühapplikation den bitteren Geschmack vermeiden helfen kann, worauf, wie bereits angedeutet, der jetzt beanspruchte Gegenstand in keinsten Weise eingeschränkt ist.

Im Hinblick auf die nicht vorhandene ausdrückliche Einschränkung der Lehre der Entgegenhaltung (1) auf systemische Anwendungen und die dort ausdrücklich erwähnte Anwendung der Wirkstoffe als Monopräparate können auch die voranstehend unter Punkt V im Sachverhalt von der Beschwerdeführerin geltend gemachten

Vorteile (i) bis (vi) nicht in die bestehende Aufgabe einbezogen werden. Gleiches gilt dann im Hinblick auf die Vermeidung der durch die Dokumente (19a; b) unstrittig nachgewiesenen schwerwiegenden Nachteile von in Kombination mit Antihistaminika eingesetzten alpha-Sympathikomimetika.

7. Die bei dieser Sachlage unverändert bestehende oben unter Punkt 5 aufgezeigte Aufgabe soll gemäß dem einzigen Anspruch des Hauptantrages durch die Maßgabe einer nasalen oder okularen Behandlung zur Bestimmung des Applikationsortes auf der Schleimhaut gelöst werden.

Mit Bezug auf die in den Beispielen zum Streitpatent hergestellten Präparate in Form von Nasensprays, Nasentropfen, Nasensalbe und Augentropfen, die unbestritten für eine nasale oder okulare Behandlung geeignet erscheinen, kann die bestehende Aufgabe auch als tatsächlich gelöst angesehen werden.

8. In Abwesenheit eines Vorurteils gegenüber dem der Entgegenhaltung (1) zu entnehmenden Applikationsweg von Azelastin über die Schleimhaut kann die Kammer nur schließen, daß der Fachmann im Bedarfsfall alle therapeutisch vorteilhaft erscheinenden Schleimhautorte für eine erfolgreiche Behandlung der in der Entgegenhaltung (1) mit Azelastin als therapierbar offenbarten und mit Veränderungen der Schleimhaut einhergehenden Krankheiten zumindest für eine nähere Untersuchung in Betracht ziehen würde, so z. B. auch für die in der Entgegenhaltung (1) ausdrücklich erwähnte Rhinitis vasomotorica.

Daß hierfür sogar ein erheblicher Bedarf bestehen kann, hat die Beschwerdeführerin eindrucksvoll anhand des in

der mündlichen Verhandlung überreichten Diagramms zu Absätzen topischer Antihistamin-Präparate insbesondere in den 70er Jahren des zu Ende gehenden Jahrhunderts gezeigt.

Es liegt nach Auffassung der Kammer nicht nur unmittelbar auf der Hand, daß der Fachmann für Rhinitis vasomotorica eine nasale Applikation, also die Nasenschleimhaut als bevorzugten Schleimhaut-applikationsort für Studien zuerst ins Auge faßt. Darüber hinaus hat die Einspruchsabteilung in ihrer Widerrufsentscheidung zu Recht festgestellt und dies ist auch der Streitpatentschrift Seite 2, Zeilen 52 bis 57, zu entnehmen, war dem Fachmann am Prioritätstag des Streitpatents die nasale Applikation von Phenyl-phthalazinon-Derivaten, also von gegenüber den im Streitpatent verwendeten Derivaten zumindest grundstrukturell verwandten Phthalazinonen, keinesfalls so fremd, als daß diese Applikationsart nicht in eine Liste der möglichen Applikationsformen von Phthalazinonderivaten aufgenommen werden konnte.

Bei dieser Sachlage kann die Kammer nur schließen, daß der Fachmann durch die Entgegenhaltung (1), angeregt zu Studien zur nasalen Applikation von Azelastin, in naheliegender Weise zum Gegenstand des einzigen Anspruchs des Hauptantrages gelangt.

Die Beschwerdeführerin hat jedenfalls keine Besonderheiten der Formulierung für eine nasale Anwendung von Azelastin geltend gemacht und die Kammer sieht auch keine unüberwindbaren galenischen Schwierigkeiten, die den Fachmann von entsprechenden zur nasalen Applikation geeigneten Formulierungen oder alternativ, speziellen Augentropfen, hätte abhalten

können.

9. Demgegenüber hat sich die Beschwerdeführerin darauf berufen, daß die voranstehend als bekannt aufgezeigte allgemeine Lehre zur Behandlung bei Veränderungen der Haut und Schleimhaut mit Azelastin nur systemisch zu verstehen sei und die Schleimhaut in (1) nur insoweit als Wirkort offenbart sei, als der Fachmann aufgrund eines bestehenden Vorurteils die topisch lokale Anwendung von Antihistaminen, zu denen auch Azelastin zählt, wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen ausschließe. Dem kann sich die Kammer nicht anschließen.

- 9.1 Für die Anerkennung eines Vorurteils gelten nach allgemeiner Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts **enge Grenzen**. Derjenige, der sich auf ein bestehendes Vorurteil beruft, sollte nicht nur die ablehnende Haltung einzelner Fachleute oder Firmen geltend machen oder nur auf vereinzelte wissenschaftliche Artikel bzw. isolierte technische Informationen in wenigen Patentschriften verweisen, die möglicherweise besonderen Voraussetzungen zugrundeliegen und nur persönliche Ansichten des Verfassers widerspiegeln könnten. Dies gilt jedoch nicht für **klare und eindeutige Ausführungen in einem Standardwerk oder Lehrbuch**, in dem das allgemeine Fachwissen auf dem Gebiet zusammengefaßt ist. Das Vorurteil muß am Prioritätstag bereits bestanden haben, ein Vorurteil, das sich erst später entwickelt hat ist ohne Belang (vgl. hierzu die zusammenfassenden Ausführungen unter I.D.7.2 in "Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts", 3. Auflage 1998).

- 9.2 Der von der Beschwerdeführerin herangezogene druckschriftliche Stand der Technik erfüllt die

voranstehend unter Punkt 9.1 aufgezeigten Kriterien der engen Grenzen jedenfalls nicht.

- 9.2.1 Der Veröffentlichung (16) läßt sich auf Seite 85 zwar entnehmen, daß die intranasale Verabreichung von Antihistaminen wegen schwerer Nebenwirkungen zweifelhaft sein kann und aufgrund von Zilientoxizität unter bestimmten Umständen sogar vermieden werden sollte; diese Veröffentlichung betrifft jedoch unbestritten keine Benzylphthalazinon-Derivate, wie in der Entgegenhaltung (1) beschrieben, und verweist auf Seite 77 sogar auf den in 1982 offensichtlich bekannten Gebrauch von Antihistaminen in Nasentropfen.
- 9.2.2 Die Veröffentlichung (20) aus dem Prioritätsjahr des Streitpatents, die u. a. auf einen der Autoren von (16) zurückgeht, ist ein Review Artikel, der sich zwar auch auf Zilientoxizität bezieht, jedoch inhaltlich in großen Teilen die Veröffentlichung (16) umfaßt und ebenfalls nicht auf Antihistaminika des Typs der Entgegenhaltung (1) gerichtet ist.
- 9.2.3 Die Dokumente (21a; b; d) können zwar als allgemeine Lehrbücher der Dermatologie anerkannt werden, jedoch lassen die zitierten Textpassagen entweder nicht unmittelbar einen Zusammenhang mit der beanspruchten therapeutischen Verwendung erkennen oder sind vage in der Aussage, wie z. B.:
- (i) externe Antihistaminica seien in einigen bestimmten Ländern wegen Sensibilisierungsgefahr nicht in Gebrauch (21a);
 - (ii) der Hinweis, daß Phenothiazine die stärkste sensibilisierende Wirkung zeigen, daß jedoch alle

topisch angewandten sensibilisierend wirken
(21b);

- (iii) die Angabe, daß verschiedene Antihistaminika Kontaktekzeme auslösen können und daß aus allergologischer Sicht die topische Anwendung dieser Medikamente weitgehend vermieden werden sollte (21d).

Die Kammer verkennt nicht, daß die Druckschrift (21c) bei der Gegenüberstellung von topischen und systemischen Therapien in der einleitenden Betrachtung allgemein, aber ohne Nennung einer Medikamentengruppe, nachteilige Folgen für bestimmte Patientengruppen, u. a. solche mit allergischer Rhinitis bei lokaler Medikation aufzeigt und daß diese Druckschrift im Rahmen der Diskussion bestimmter Medikamentenklassen wie Corticosteroide, Antibiotica und Anästhetika auch die Aussage enthält, daß Antihistaminika nicht lokal angewandt werden sollten. Der Inhalt der Druckschrift (21c) kann aber wiederum nur als einzelne Expertenmeinung gewertet werden und kommt in der zusammenfassenden Schlußfolgerung sogar zu der Allgemeinerkenntnis, daß die lokale Applikation von Wirkstoffen die anzustrebende Verabreichungsmethode sein sollte, es sei denn die Krankheit habe sich bereits zu weit ausgebreitet oder ist zu schwerwiegend. Es folgen textlich sogar Vorteile der lokalen Therapie, insbesondere für Auge und Nase.

- 9.2.4 Auch das am 14. Februar 2000 von der Beschwerdeführerin eingereichte Gutachten des Experten Mösges verneint nicht generell eine lokale Anwendung von Antihistaminika vor dem Prioritätstag des Streitpatents, verweist vielmehr sogar auf antihistaminhaltige Präparate, die sich vor dem Prioritätstag des Streitpatents im Handel

befunden haben.

- 9.2.5 Gleiches gilt für das in der mündlichen Verhandlung überreichte Diagramm der Absätze topischer Antihistamin-Präparate. Dies zeigt zwar unzweifelhaft einen Abwärtstrend der Absätze solcher Präparate über etliche Jahre hinweg zeigt, aber in jedem Fall auch, daß im Prioritätsjahr des Streitpatents 1987 der Absatz solcher Produkte noch fast 50 % des höchsten angegebenen Absatzes im Jahr 1976 erreichte. Dies rechtfertigt in keiner Weise den Schluß darauf, daß eine generelle Ablehnung oder sogar ein Ausschluß von topischen Antihistamin-Präparaten bestanden hätte. Im Gegenteil ist ersichtlich, daß solche Präparate noch in erheblichem Umfang verwendet wurden.
- 9.2.6 Die Dokumente (21e; f) sind nach dem Prioritätstag des Streitpatents veröffentlicht.
- 9.2.7 Die Kammer kann auch nicht in speziellen Sterilitätsanforderungen für Augentropfen nach Arzneimittelbestimmungen, wobei der in Rede stehende Anspruch hierzu auch keine Definitionen umfaßt, ein abweisendes Vorurteil oder einen Unterschied zum Stand der Technik sehen.
10. Schließlich können bei der vorliegenden naheliegenden topischen Behandlung am Wirkort auch eine erweiterte Formulierung der dem Streitpatent zugrundeliegenden Aufgabe unter Einbezug z. B. einer vorteilhaften Reduzierung der Wirkstoffmenge, einer Verminderung unerwünschter Medikamentennebenwirkungen oder eines schnelleren Wirkungseintritts eine erfinderische Tätigkeit nicht stützen, da derartige Begleiterscheinungen dem Fachmann bei lokalem topischen anstatt

systemischen Behandlungsweg geläufig sind.

11. Aufgrund des Naheliegens der Alternative "nasale Behandlung" ist es nicht erforderlich, näher auf die im Anspruch noch genannte okulare Behandlung einzugehen. Diese Alternative könnte jedoch die Frage aufwerfen, wie die nach Aussage der Beschwerdeführerin ausschließlich nach topisch lokalem Auftrag von Azelastin in der Nasenschleimhaut dort auftretenden vorteilhaften Wirkungen auch erzielt werden können, wenn, wie vom einzigen Anspruch des Hauptantrages mitumfaßt, topisch lokal an einem anderen Applikationsort, und zwar dem Bindehautsack des Auges aufgetragen wird und **keine systemische Wirkung eintreten soll**. Im Umkehrschluß bliebe somit fraglich, ob nicht auch alle vermeintlichen Vorteile, die sich bei Auftrag von Azelastin auf die Bindehautsäcke der Augen auf die Nasenschleimhäute auswirken sollen, nicht auch bei dem Weg über die Mundschleimhäute, wie von der Lehre der Entgegenhaltung (1) mitumfaßt, erzielt werden können.

12. Schließlich kann die Kammer bei der gegebenen Sachlage den von der Beschwerdeführerin noch geltend gemachten großen wirtschaftlichen Erfolg von Azelastinarmitteln zur topischen nasalen und okularen Behandlung alleine nicht für die Begründung der erfinderischen Tätigkeit in Betracht ziehen.

Der einzige Anspruch des Hauptantrages erfüllt somit nicht die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

13. Die voranstehenden Ausführungen zum Hauptantrag gelten ausnahmslos auch alle für den Hilfsantrag, da der einzige Anspruch dieses Antrages lediglich zusätzlich den Gehalt des verwendeten Arzneimittels an Azelastin

von 0,003 bis 0,5 Gew.-% spezifiziert und, wie voranstehend unter 3.1 dargelegt, die Entgegenhaltung (1) ebenfalls Präparate mit 300 mg Wirkstoff auf 100 ml Lösung aufgefüllt beschreibt, so daß der zusätzlich beanspruchte Azelastingehalt weder eine Neuformulierung der bestehenden Aufgabe erfordert, noch als besonderes, nicht naheliegendes Merkmal gelten könnte.

Der einzige Anspruch des Hilfsantrages erfüllt folglich ebenfalls nicht die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:

M. Dainese

P. A. M. Lançon