



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

## URTEIL

Verkündet am  
13. November 2012

...

3 Ni 43/10 (EP)  
hinzuverbunden  
3 Ni 24/11 (EP)  
und  
3 Ni 25/11 (EP)

---

**(AktENZEICHEN)**

**In der Patentnichtigkeitssache**

...

...

**betreffend das europäische Patent 0 907 364**  
**(DE 697 14 739)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 13. November 2012 unter Mitwirkung des Richters Guth als Vorsitzenden sowie der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, der Richter Dipl.-Chem. Dr. Gerster und Schell und der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 907 364 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits trägt die Beklagte.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

### **Tatbestand**

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 27. Mai 1997 als internationale Patentanmeldung PCT/GB97/01432 angemeldeten, u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland vor dem europäischen Patentamt in der regionalen Phase erteilten europäischen Patents 0 907 364 B1 (Streitpatent). Das Streitpatent nimmt die Priorität der britischen Patentanmeldung 9611328 vom 31. Mai 1996 in Anspruch und wird vom deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 697 14 739 T2 geführt.

Das Streitpatent betrifft ein „Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung, das ein Dibenzothiazepinderivat enthält“ und umfasst 20 Patentansprüche, die in der deutschen Übersetzung folgendermaßen lauten:

1. Retard-Formulierung, enthaltend ein Geliermittel und 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

2. Retard-Formulierung nach Anspruch 1, die so beschaffen ist, dass 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon in kontrollierter Weise über einen Zeitraum von 8 bis 24 Stunden aus der Formulierung freigesetzt wird, so dass am Ende dieses Zeitraums wenigstens 60 % des 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin bzw. eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon freigesetzt worden sind.

3. Retard-Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei dem Geliermittel um Hydroxypropylmethylcellulose handelt.

4. Retard-Formulierung nach Anspruch 3, enthaltend etwa 5 bis 50 Gew.-% einer Hydroxypropylmethylcellulose ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (a) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 40 bis 60 cps, einem mit Methoxygehalt von etwa 28 bis 30 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis weniger als 9 Gew.-%, (b) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 3500 bis 5600 cps, einem Methoxygehalt von etwa 28 bis 30 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis 12 Gew.-%, (c) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 80 bis 120 cps, einem Methoxygehalt von etwa 19 bis 24 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis weniger als 9 Gew.-% und (d) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 3500 bis 5600 cps, einem Methoxygehalt von etwa 19 bis 24 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis 12 Gew.-% oder Mischungen davon.

5. Retard-Formulierung nach Anspruch 3, enthaltend etwa 5 bis 50 Gew.-% einer Hydroxypropylmethylcellulose ausgewählt aus

der Gruppe bestehend aus (a) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 40 bis 60 cps, einem mit Methoxygehalt von etwa 28 bis 30 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis weniger als 9 Gew.-%, (b) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 3500 bis 5600 cps, einem Methoxygehalt von etwa 28 bis 30 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis 12 Gew.-%, (c) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 80 bis 120 cps, einem Methoxygehalt von etwa 19 bis 24 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis weniger als 9 Gew.-% und (d) einer Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von etwa 3500 bis 5600 cps, einem Methoxygehalt von etwa 19 bis 24 Gew.-% und einem Hydroxypropoxygehalt von etwa 7 bis 12 Gew.-% oder Mischungen davon, mit der Maßgabe, dass, wenn die Formulierung eine oben unter (d) beschriebene Hydroxypropylmethylcellulose enthält, die Gesamtmenge an in der Formulierung vorliegender Hydroxypropylmethylcellulose mehr als 25,8 Gew.-% betragen muss.

6. Retard-Formulierung nach Anspruch 4 oder 5, enthaltend etwa 5 bis 40 Gew.-% einer aus der aus (a) – (d) oder Mischungen davon bestehenden Gruppe ausgewählten Hydroxypropylmethylcellulose.

7. Retard-Formulierung nach Anspruch 6, enthaltend etwa 8 bis 35 Gew.-% einer aus der aus (a) – (d) oder Mischungen davon bestehenden Gruppe ausgewählten Hydroxypropylmethylcellulose.

8. Formulierung nach Anspruch 7, enthaltend etwa 10 bis 30 Gew.-% einer aus der aus (a) – (d) oder Mischungen davon

bestehenden Gruppe ausgewählten Hydroxypropylmethylcellulose.

9. Formulierung nach Anspruch 8, enthaltend etwa 15 bis 30 Gew.-% einer aus der aus (a) – (d) oder Mischungen davon bestehenden Gruppe ausgewählten Hydroxypropylmethylcellulose.

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1-9, wobei 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon in einer Menge von etwa 35 bis 65 Gew.-% vorliegt.

11. Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Menge an Hydroxypropylmethylcellulose etwa 5 bis 40 % beträgt.

12. Formulierung nach Ansprüchen 1-11, wobei das eine bzw. die mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffe aus der aus mikrokristalliner Cellulose, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumcitrat und Povidon bestehenden Gruppe ausgewählt ist bzw. sind.

13. Formulierung nach Anspruch 12, wobei das eine bzw. die mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffe aus der aus (a) etwa 4 bis 20 Gew.-% mikrokristalliner Cellulose, (b) etwa 5 bis 20 Gew.-% Lactose, (c) etwa 1 bis 3 Gew.-% Magnesiumstearat, (d) etwa 10 bis 30 Gew.-% Natriumcitrat und (e) etwa 1 bis 15 Gew.-% Povidon bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

14. Formulierung nach einem der Ansprüche 1-13, wobei es sich bei einem der einen oder mehreren pharmazeutisch unbedenkli-

chen Hilfsstoffe um ein Mittel zur Modifizierung des pH-Wertes handelt.

15. Formulierung nach Anspruch 14 wobei es sich bei dem Mittel zur Modifizierung des pH-Wertes um Natriumcitrat handelt.

16. Formulierung nach einem der Ansprüche 1-15, wobei das 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin in Form eines Hemifumaratsalzes vorliegt.

17. Formulierung nach einem der Ansprüche 1-16, wobei die Formulierung überzogen ist.

18. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1-17 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von psychotischen Zuständen oder Hyperaktivität bei einem Warmblüter.

19. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1-17, bei dem man 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, ein Geliermittel und andere Hilfsstoffe mischt.

20. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1-17, bei dem man:

- (a) 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, ein Geliermittel und andere Hilfsstoffe mischt;
- (b) die gemischten Komponenten nass granuliert;
- (c) die Mischung trocknet;

- (d) die getrocknete Mischung mahlt;
- (e) die Mischung mit einem Gleitmittel vermengt;
- und
- (f) die vermengte Mischung zu Tabletten verpresst und die Tabletten gegebenenfalls überzieht.

Mit ihren Nichtigkeitsklagen greifen die Klägerinnen das Streitpatent in vollem Umfang an. Sie machen geltend, die Gegenstände der Patentansprüche 1, 3, 10, 18 und 19 seien gegenüber dem zu berücksichtigenden Stand der Technik nicht neu. Zudem beruhe die mit dem Streitpatent geschützte Lehre nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Die Priorität der Patentanmeldung GB 9611328 werde zu Unrecht in Anspruch genommen, da diese lediglich eine Hydroxypropylmethylcellulose umfassende hydrophile Matrix offenbare, während gemäß Anspruch 1 des Streitpatentes ein Geliermittel als Hilfsstoff genannt werde. Eine Gleichsetzung dieser beiden Definitionen scheide aus, da der Begriff „hydrophile Matrix“ dem Begriff „Geliermittel“ keinesfalls unmittelbar und eindeutig entnommen werden könne. Außerdem bestreitet die Klägerin 1 die Ausführbarkeit des Streitpatents, da dem Fachmann wesentliche Informationen fehlten, um ihn in die Lage zu versetzen, die angebliche Erfindung auszuführen.

In ihrem Vorbringen stützen sich die Klägerinnen insbesondere auf die folgenden Dokumente:

NIK1 EP 0 907 364 B1, Streitpatent

NIK1a GB 9611328

NIK2 DE 697 14 739 T2, deutsche Übersetzung von NIK1

NIK3 EP 0 240 228 A1

NIK4 „Arzneiformenlehre“ (Hrsg. P. H. List), 4. Aufl., 1985 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 81, 298 bis 300, S. 312 bis 314, S. 442 bis 443, S. 535 bis 544



- NIK5 Remington: The Science and Pharmacy, 19<sup>th</sup> Ed., 1995, Mack Publishing Company Easton, S. 1660 1667
- NIK9 Gefvert, O. et al., European Neuropsychopharmacology, 1995, S. 347, P-4-65 (= TM8)
- NIK11 Alderman, D. A., Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984,5 (3), S. 1 bis 9
- NIK12 US 4 389 393
- NIK25 Veröffentlichung der Firma The Dow Chemical Company: „Formulating for Controlled Release with METHOCEL Premium cellulose ethers“, 1995
- NIK27 Chang et al., „Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating“, in: Lieberman, Lachman und Schwartz, Pharmaceutical Dosage Forms, Bd. 3, 1990, Kap. 4, S. 199 bis 302
- NIK29 Farde et al., Arch. Gen. Psych., 1992,49 (7), S. 538 bis 544
- NIK30 Wetzel et al., Psychopharmacology 1995, 119, S. 231 bis 238
- NIK32 Gelder et al., in:“ Oxford Textbook of Psychiatry“, 3rd Ed., 1996 Oxford University Press, Oxford, Kap. 9, S. 246-293 und Kap. 17, S. 532 bis 599
- NIK34 Melia, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, 8, S. 395 bis 421
- NIK35 „Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design“, (Ed.: M. E. Aulton) 1988, CHURCHILL LIVINGSTONE, Longman Group UK Ltd, Edinburgh, Kap. 11 und 18, S. 191 bis 211 und 304 bis 321
- NIK38 Greenberg, R. N., Clinical Therapeutics, 1984,6, S. 592 bis 599
- NIK45 American College of Neuropsychopharmacology – 34th Annual Meeting, 11. bis 15. Dezember 1995, San Juan, Puerto Rico, Scientific Abstracts: Poster Session III, S. 275 - Wong, Y. W. J. et al. sowie Fleischhacker, W. W. et al.,
- TM12 EP 0 413 061 A1

- TM16 Internetauszug aus dem Jahr 2011: Thomson Reuters PharmaTM – Literature & News Report: Meldung der Firma Zeneca Ltd zu klinischen Studien der Phase III mit „Seroquel“ vom 2. Oktober 1995
- TM17 LexisNexis® - Section: Financial News – „Eurand America, INC. Signs Development Agreement with Zeneca Pharmaceuticals, 3. Oktober 1995

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 0 907 364 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent eine der Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 4 gemäß Schriftsatz der Beklagten vom 16. August 2012 erhält.

Gemäß 1. Hilfsantrag wird die patentgegenständliche Retard-Formulierung auf die Tablettenform eingeschränkt. Der 2. Hilfsantrag beinhaltet das zusätzlich beschränkende Merkmal, dass die vorgesehene Menge an Geliermittel 5 bis 50 Gew.-% betragen muss. Der 3. Hilfsantrag ändert den 2. Hilfsantrag dahingehend ab, dass für den Fall, dass es sich bei dem Geliermittel um Hydroxypropylmethylcellulose handelt, diese eine Hydroxypropylmethylcellulose gemäß dem nachgeordneten Patentanspruch 4 gemäß Hauptantrag ist. Mit dem 4. Hilfsantrag wird der Gegenstand des 2. Hilfsantrags auf eine Hydroxypropylmethylcellulose gemäß dem nachgeordneten Patentanspruch 4 gemäß Hauptantrag als Geliermittel eingeschränkt.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen und ist der Auffassung, die mit dem Streitpatent beanspruchte Retard-Formulierung weise gegenüber dem zu berücksichtigenden Stand der Technik Neuheit und erfinderische Tätigkeit auf. Der Stand der Technik habe dem Fachmann keinerlei Anlass gegeben, von einer Formulierung mit sofortiger Freisetzung Abstand zu nehmen und Quetiapin in der erfindungsgemäßen Art und Weise zu formulieren. Eine Retard-Formulierung mit Quetiapin sei dem Fachmann im Prioritätszeitpunkt auch keinesfalls als vorteilhaft oder erstrebenswert erschienen. Vielmehr habe er angesichts des Standes der Technik davon ausgehen müssen, dass Quetiapin insbesondere in der erforderlichen therapeutischen Menge für Retard-Formulierungen nicht geeignet sei, diesen Wirkstoff sofort freisetzende Zubereitungen dagegen für eine erfolgreiche Behandlung geeignet seien. Die Gesamtoffenbarung der Streitpatentschrift vermittle dem fachmännischen Leser zudem die notwendige technische Information, um mit seinem Fachwissen und seinem Fachkönnen in der Lage zu sein, die streitpatentgemäße Erfindung auszuführen. Auch die Inanspruchnahme der Priorität der GB 9611328 sei zu Recht erfolgt, da diese Anmeldung bereits sämtliche Merkmale des Streitpatents enthalten habe.

Die Beklagte stützt sich in ihrem Vorbringen insbesondere auf die folgenden Dokumente:

- HE 1 Kapur, S. et al., Arch. Gen. Psychiatry, 2000, 57, S. 533 bis 539
- HE 2 American Psychiatric Association: „Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia“, Am. J. Psychiatry, 1977,154:4, Supplement, S. 1 bis 63
- HE 3 „Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems“ (Ed.: J. R. Robinson), 1978, Marcel Dekker, Inc., New York, S. 78, 79, 92 bis 94, 104 bis 106, 150 und 167 bis 167
- HE 4 Urteil des Landgerichts Den Haag, Niederlande (Rechtbank' s-Gravenhage), Geschäftsnummer/Terminlistennummer: 397921/HA ZA 11-1977 vom 7. März 2012

- HE 4a deutsche Übersetzung des Urteils HE 4
- HE 5 Entscheidung des US-District Court of New Jersey, Civil Action No. 10-cv-1835 (JAP) (TJB) m. w. C. A. N., vom 28. März 2012
- HE 5a deutsche Übersetzung der Entscheidung HE 5
- HE 6 Gutachten Prof. Dr. Bodmeier vom 15. August 2012
- HE 7 Umfrage „Atypicals Research“ aus dem Jahr 2011 zu Retard-Formulierungen
- HE 8 Gutachten Prof. Dr. Kasper vom 15. August 2012
- HE 9 Kruse et al., International Journal of Clinical Psychopharmacology and Therapeutics, 1994, 32, S. 452 bis 457
- HE 10 Völgyi et al., Analytica Chimica Acta, 2010, 673, S. 40 bis 46
- HE 11 Übersetzung des Urteils 202/2012 des Handelsgerichts Barcelona vom 9. Juli 2012
- HE 12 Gutachten Prof. Dr. H.-J. Möller vom 14. September 2012

sowie auf die in der mündlichen Verhandlung überreichten Grafiken zur Entgegenhaltung NIK9 (Anlage 1 zum Protokoll) und die im Termin vorgelegten Beipackzettel zu Seroquel 50 mg (Anlage 2 zum Protokoll) und Seroquel 25 mg (Anlage 3 zum Protokoll).

Mit Beschluss vom 29. August 2011 wurden die Nichtigkeitsklagen 3 Ni 43/10 (EP), 3 Ni 24/11 (EP) und 3 Ni 25/11 (EP) miteinander verbunden.

Wegen der weiteren Einzelheiten wird auf den Akteninhalt Bezug genommen.

## Entscheidungsgründe

### I.

Die auf die Nichtigkeitsgründe der fehlenden Ausführbarkeit (Art. 138 Abs. 1 lit. b; Art. 83 EPÜ i. V. m. Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG) sowie mangelnder Patentfähigkeit (Art. 138 Abs. 1 lit a; Art. 52, 54, 56 EPÜ i. V. m. Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG) gestützten Klagen sind zulässig. Sie erweisen sich auch als begründet, da es dem Gegenstand des Streitpatents sowohl in der erteilten als auch in den hilfsweise verteidigten Fassungen gegenüber dem Stand der Technik an der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit mangelt.

### II.

1. Das Streitpatent betrifft eine Retard-Formulierung, enthaltend 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, deren Verwendung zur Behandlung von psychotischen Zuständen oder Hyperaktivität sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Formulierung (vgl. Streitpatentschrift K1 S. 2 Abs. [0001] i. V. m. Patentansprüche 1, 18 und 19).

Der Wirkstoff 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin (= Quetiapin), beschrieben in den europäischen Patenten EP 240 228 und EP 282 236 sowie im US-Patent 4 879 288, zeichnet sich durch eine antidopaminerge Wirkung aus und wird als Antipsychotikum oder zur Behandlung von Hyperaktivität eingesetzt. Das besondere Interesse an dieser Verbindung begründet sich darauf, dass das Potential für das Auftreten von Nebenwirkungen, wie akute Dystonie, akute Dyskinesie, Pseudoparkinson und ein dystonomes Syndrom zu erzeugen, gegenüber anderen Antipsychotika bzw. Neuroleptika gering ist (vgl. Streitpatentschrift K1 S. 2 Abs. [0007] und [0008]).

In der Streitpatentschrift wird des Weiteren einleitend ausgeführt, dass die Bereitstellung pharmazeutischer Wirkstoffe in Retard-Formulierungen zur therapeutischen sowie zur prophylaktischen Behandlung einer Reihe von Krankheiten wünschenswert sei. Denn solche Zubereitungen seien mit dem Vorteil verbunden, dass über eine längere Zeit eine einheitliche und konstante Freisetzungsrates des Wirkstoffes sichergestellt werde, wodurch stabile und gewünschte Plasmakonzentrationen erzielt würden, ohne dass eine häufige Verabreichung des Medikaments erforderlich sei. Bekannt in diesem Zusammenhang seien zahlreiche Retard-Formulierungen, in denen Geliermittel wie Hydroxypropylmethylcellulose verwendet würden. Die Herstellung solcher Formulierungen mit löslichen Arzneistoffen sei jedoch mit Schwierigkeiten verbunden. So habe es sich in diesen Fällen mitunter als problematisch erwiesen, die gewünschten Auflösungsprofile zu erzielen bzw. die Freisetzungsrates des löslichen Wirkstoffes zu steuern, da Retard-Formulierungen von löslichen Arzneistoffen zu einem als „dose dumping“ bekannten Phänomen neigten. Dabei werde die Freisetzung des Wirkstoffes zunächst eine gewisse Zeit verzögert, die Freisetzungsrates sei dann jedoch sehr hoch, wenn die Freisetzung beginne. Ferner bestehe bei solchen Formulierungen die Tendenz zu Fluktuationen der Wirkstoffkonzentration im Plasma, was zu toxischen Reaktionen führen kann. Zudem seien mit diesen auch Tagesschwankungen der Plasmakonzentration des Wirkstoffes beobachtet worden (vgl. Streitpatentschrift K1 S. 2 Abs. [0002] und [0003]).

2. Die dem Streitpatent zugrunde liegende objektive technische Aufgabe ist – geltender Rechtsprechung folgend – allein unter Berücksichtigung des tatsächlich Erfundenen zu ermitteln, d. h. die Aufgabe muss auf das Ergebnis der Erfindung abgestellt sein. Daher ist das gegenüber dem Stand der Technik tatsächlich Geleistete Ausgangspunkt für das Auffinden des technischen Problems, wobei der Stand der Technik sowie Vorteile der Erfindung und Nachteile vorbekannter Lösungen die Grundlage für die Formulierung darstellen. Ein Hilfsmittel bei der Ermittlung des zugrunde liegenden objektiven Problems können dabei in der Beschreibung enthaltene Angaben zur Aufgabe der Erfindung sein, die einen Hinweis auf das richtige Verständnis des Patentanspruchs enthalten (BGH GRUR 2012,

803,805 Tz. [31] m. w. N. – Calcipotriol Monohydrat sowie Schulte PatG 8. Aufl. § 1 Rdn. 62, 63 und 65, Busse PatG 7. Aufl. § 1 Rdn. 70, 74 bis 76, Benkard PatG 10. Aufl. § 1 Rdn. 55a, 56; § 34 Rdn. 18 bis 20).

Bei dem vorliegend Erfundenen handelt es sich um eine den Wirkstoff Quetiapin, ein Geliermittel sowie einen oder mehrere Hilfsstoffe enthaltende Retard-Formulierung. In der Streitpatentschrift, deren Angaben zur Ermittlung der Aufgabe, die zu lösen ist, heranzuziehen sind (vgl. BGH GRUR 2012, 803,805 Tz. [32] – Calcipotriol-Monohydrat), wird hinsichtlich des zu lösenden technischen Problems zum Einen ausgeführt, dass es wünschenswert sei, pharmazeutische Wirkstoffe in Retard-Form bereitzustellen, um so – ohne Erfordernis einer häufigen Wirkstoffverabreichung – über einen längeren Zeitraum eine einheitliche und konstante Freisetzungsrate und damit eine konstante Plasmakonzentration des Wirkstoffes sicherzustellen. Zum Anderen wird die Neigung insbesondere gut löslicher Wirkstoffe zu einem „Dose dumping“ als technisches Problem solcher Formulierungen beschrieben, in dessen Folge Schwankungen der Plasmakonzentration des Wirkstoffes und damit gegebenenfalls auch toxische Reaktionen auftreten können. Die Leistung der vorliegend bereitgestellten Formulierung gegenüber der zum Prioritätstag bekannten Zubereitung, die den Wirkstoff Quetiapin sofort freisetzt, besteht sodann darin, dass der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum konstant freigesetzt wird und gleichzeitig die Plasmaprofile geglättet werden, wodurch gleichmäßigere und stabilere Plasmakonzentrationen des Wirkstoffes erzielt werden. Sie besteht des Weiteren darin, dass aufgrund dessen die den Wirkstoff enthaltende Formulierung weniger häufig verabreicht werden muss (vgl. Streitpatentschrift K1 S. 2 Abs. [0002] bis [0006], S. 5 Abs. [0037] bis S. 6 Abs. [0038] i. V. m. Fig. 1 und Fig. 2).

Vor diesem Hintergrund betrifft das Streitpatent das technische Problem, eine Formulierung des Wirkstoffes Quetiapin bereitzustellen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum allgemein einheitlich sowie konstant freisetzt und eine geringere Verabreichungshäufigkeit aufweist.

Dem Vortrag der Beklagten, die Aufgabe sei allein in der Bereitstellung einer anderen oder besseren Formulierung zu sehen, kann sich der Senat nicht anschließen. Eine derart allgemeine Formulierung einer technischen Problemstellung ohne weitere Konkretisierung der Zielsetzung entspricht nicht der Praxis. Vielmehr wird der Fachmann üblicherweise mit der Suche nach Lösungen für definierte Problemstellungen, die seinem Fachgebiet zuzuordnen sind, betraut. Dieser jegliche Formulierungsmöglichkeit umfassenden Aufgabenstellung widerspricht auch die Veröffentlichung gemäß der Pressemitteilung TM17. Denn anhand dieser ist ersichtlich, dass die Fachwelt als Alternative für die zum maßgeblichen Zeitpunkt bekannte, den Wirkstoff Quetiapin sofort freisetzenden Darreichungsform Retard-Formulierungen dieses Wirkstoffes bereits ins Auge gefasst hatte. Dagegen sind der Streitpatentschrift an keiner Stelle Hinweise dahingehend zu entnehmen, jegliche, dem Fachmann an sich bekannte Formulierungsart hätte als mögliche Alternative für die bekannte, den Wirkstoff Quetiapin sofort freisetzende Darreichungsform im Blickfeld gestanden, um eine nicht näher definierte Verbesserung zu erzielen. Vielmehr ist der Fokus der Streitpatentschrift ausschließlich auf die Bereitstellung von Retard-Formulierungen und der unter Verwendung von löslichen Arzneistoffen auftretenden Probleme solchermaßen formulierter Darreichungsformen gerichtet (vgl. Streitpatentschrift K1 S. 2 Abs. [0002] und [0003]).

Die Beklagte hat ferner geltend gemacht, zur Formulierung der Aufgabe sei gemäß ständiger Rechtsprechung auch alles jenes heranzuziehen, was das Patent tatsächlich leistet. Vorliegend habe sich – hier verweist sie insbesondere auf die Umfrage HE 7 aus dem Jahr 2011 – gezeigt, dass die Bereitstellung der streitpatentgemäßen Retard-Formulierung zu einem Fortschritt in der Behandlung führe, wie einer schnelleren Einstellung auf die therapeutische Dosis, eine geringere sedierende Wirkung im Vergleich zu sofort freisetzenden Formulierungen sowie einer überraschenden Indikationsbreite. Diese erst nach dem Prioritätstag des Streitpatentes gewonnenen Erkenntnisse können indessen zu keiner anderen Aufgabenstellung führen. Denn Kenntnisse, die erst nach dem Prioritäts- bzw. Anmeldetag entstanden sind, haben keinen Einfluss auf die zu ermittelnde objektive technische



Aufgabe (vgl. BGH GRUR 1991, 811 Ls. 1., 813 III.2. - „Falzmaschine“ sowie Schulte, PatG, 8. Aufl., § 4 Rn. 37 Punkt g und Mes, PatG, 3. Aufl., § 4 Rn. 11).

**3.** Gelöst wird die Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 durch eine

1. Retard-Formulierung, enthaltend
2. ein Geliermittel und
3. 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon
4. zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

Die Aufgabe wird gemäß Patentanspruch 18 ferner gelöst durch die Verwendung dieser Formulierung zur Behandlung von psychotischen Zuständen oder Hyperaktivität bei einem Warmblüter.

Im Weiteren wird sie gemäß Patentanspruch 19 gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer Formulierung wie im Patentanspruch 1 angegeben.

**4.** Als maßgeblicher Fachmann ist vorliegend ein Team anzusehen, das sich zumindest aus einem Pharmazeuten, der auf dem Gebiet der pharmazeutischen Technologie promoviert hat und über eine mehrjährige Erfahrung in der Entwicklung und Herstellung von Formulierungen von Arzneimitteln mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung verfügt, und einem Mediziner mit Erfahrung bei der Behandlung psychischer Erkrankungen zusammensetzt.

### III.

Die Patentansprüche 1 bis 20 gemäß Hauptantrag erweisen sich mangels Patentfähigkeit als nicht bestandsfähig.

1. Inwiefern die Inanspruchnahme der Priorität der Patentanmeldung GB 9611328 zu Recht erfolgt ist, kann im Ergebnis dahingestellt bleiben, nachdem der Veröffentlichungstag keines der für die Entscheidung erheblichen Dokumente in den Prioritätszeitraum fällt. Es ist auch nicht entscheidungserheblich, inwiefern die von Seiten der Klägerinnen geltend gemachten Bedenken gegen die Ausführbarkeit begründet sind oder die beanspruchte Retard-Formulierung nicht mehr neu ist. Die Retard-Formulierung gemäß Patentanspruch 1 fällt der Nichtigkeit anheim, weil deren Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht (i. S. v. Art. 56 EPÜ).

2. Zur Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe konnte der Fachmann von dem Abstract NIK9 der Autoren Gefvert, O. et al. ausgehen. Dieser Beitrag hat die Verabreichungshäufigkeit des Präparates Seroquel™, bei dem es sich um eine den Wirkstoff Quetiapin sofort freisetzende Formulierung handelt, unter Berücksichtigung der Dopamin- und Serotonin-Rezeptorbelegung zum Thema. Der darin beschriebenen Studie liegt die Überlegung zugrunde, dass unter Berücksichtigung der für schizophrene Patienten dringend erforderlichen Arzneimittel-Compliance ein günstigeres Dosierungsregime als die zu diesem Zeitpunkt übliche TID- und QID- (drei- und viermal tägliche) Medikation vorteilhaft wäre. Im Rahmen dieser Studie wird sodann untersucht, inwiefern eine zweimal tägliche Gabe ausreichen könnte, um die für eine erfolgreiche Behandlung als erforderlich erachtete Belegung der 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> (= Serotonin/Dopamin)-Rezeptoren zu erzielen. Dazu wurde das Arzneimittel Seroquel™ einer Patientengruppe über einen Zeitraum von vier Wochen dreimal täglich verabreicht. Nach Gabe der letzten Dosis wurde die prozentuale D<sub>2</sub>- und 5HT<sub>2</sub>-Rezeptorbelegung sowie die Plasmakonzentration des Wirkstoffes in vorgegebenen Zeitabständen gemessen. Während – wie aus der Tabelle ersichtlich ist – der Wert für die 5HT<sub>2</sub>-Rezeptorbelegung nach 26 Stunden noch bei 50 % lag, lag dieser Wert im Fall des D<sub>2</sub>-Rezeptors bei 0 % gegenüber einem Wert von 44 % nach 2 Stunden. Des Weiteren wurde auch ein Abfall des Plasmawirkstoffspiegels von 402.8 ng/ml nach 2 Stunden auf einen Wert von 7,2 ng/ml nach 26 Stunden beobachtet. Somit wird dem Fachmann mit dem Dokument NIK9 nicht nur der Hinweis vermittelt, dass

unter den dort beschriebenen Bedingungen bei zwei der drei von den Autoren augenscheinlich zur Aufrechterhaltung einer Wirksamkeit erforderlichen Faktoren die Werte im Laufe von 26 Stunden erheblich absanken. Es ergibt sich für ihn daraus zudem ohne weiteres der Rückschluss, dass diese Werte – und so wird es im Übrigen auch durch die von der Beklagten im Rahmen der mündlichen Verhandlung überreichten, auf theoretischen Annahmen beruhenden Diagrammen bestätigt – auch bereits zwei Stunden früher, d. h. 24 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels, gegen Null tendieren. Gemäß der zum damaligen Zeitpunkt in der Fachwelt herrschenden Auffassung wurde jedoch – wie alle Parteien vorgebracht haben – die Belegung beider Rezeptoren für eine erfolgreiche Behandlung psychotischer Erkrankungen für erforderlich erachtet. Zur Vermeidung toxischer Plasmawirkstoffspitzen und zur Aufrechterhaltung einer therapeutischen Wirkstoffkonzentration wurde ferner ein gleichmäßiger Plasmaspiegel von Arzneistoffen angestrebt (vgl. z. B. NIK4 S. 535 Abs. 2 und 3). Daher lehrt dieses Dokument dem Fachmann, dass angesichts der in der Tabelle wiedergegebenen Werte die Verabreichungshäufigkeit zwar gesenkt werden kann, eine einmal tägliche Gabe eines Quetiapin sofort freisetzenden Arzneimittels zur Sicherstellung einer wirksamen Behandlung jedoch nicht ausreichen dürfte. Dies entspricht im Übrigen auch der eingangs dieser Veröffentlichung angegebenen Zielsetzung der beschriebenen Studie, nach der die Umsetzung einer zweimal täglichen Verabreichung im Fokus stehe. Dass diese angesichts der mit dem Dokument NIK9 beschriebenen Ergebnisse im Gegensatz zu einer einmal täglichen Gabe der im Dokument NIK9 beschriebenen Zubereitung Seroquel™ als tatsächlich realisierbar erachtet wurde, erweist sich zudem durch den am Ende des Abstracts NIK9 gegebenen Hinweis auf eine gleichzeitig laufende große Wirksamkeitsstudie, der SAFARI-Studie. Auch bei dieser wurde nur die Möglichkeit zur Reduzierung der Verabreichungshäufigkeit von dreimal täglich hin zu einer zweimal täglichen Gabe – nicht aber hin zu einer einmal täglichen Gabe – der den Wirkstoff sofort freisetzenden Formulierung unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Wirksamkeit untersucht (vgl. TM16 Blatt 1 Abs. 5). So mag die Schlussfolgerung der Autoren des Abstracts NIK9, nach der zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-Rezeptorbelegung eine ein- bis zweimal tägliche Verabreichung des Wirkstoffes

in der dort genannten Dosierung ausreichend sein könnte, zwar hinsichtlich der einmal täglichen Verabreichung zum Ausdruck bringen, dass diese im Hinblick auf eine bessere Compliance bei an Schizophrenie leidenden Patienten anzustreben sei wobei in Kauf genommen werden müsste, dass der D2-Rezeptor nicht mehr belegt sei. Wie das weitere Vorgehen der Autoren selbst aber zeigt, zogen sie die bekannte, Quetiapin sofort freisetzende orale Darreichungsform zur Realisierung dieser Zielsetzung in der Praxis nicht in Betracht.

Die Anregung, zur Verwirklichung einer auf eine einmal tägliche Gabe reduzierten Verabreichungshäufigkeit eine Formulierung in Betracht zu ziehen, die auf einem anderen Freisetzungsprofil beruht als die bekannte, Quetiapin sofort freisetzende orale Darreichungsform, erhielt der Fachmann jedoch mit der Pressemitteilung TM17. Mit dieser wurde ihm nämlich ebenfalls vor dem Prioritätstag bereits zur Kenntnis gegeben, dass beabsichtigt sei, eine einmal tägliche Dosierungsform für Quetiapin zu entwickeln. Begründet wird dies mit der damit verbundenen Erwartung größerer klinischer Vorteile hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen insbesondere im Zusammenhang mit der Behandlung von an Schizophrenie erkrankten Patienten. Mit dem Begriff „einmal tägliche Dosierungsform“ verbindet der Fachmann – hier sei auf das Standardwerk „Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design“ des Herausgebers M. E. Aulton (= NIK35) verwiesen – Formulierungen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum freisetzen, d. h. Dosierungsformen, die in der Fachwelt als „Retard-Formulierungen“ bzw. im englischen Sprachraum als „sustained-release formulations“ bezeichnet werden (vgl. NIK35 S. 315/316 re./li. Sp. übergreifender Absatz). Beauftragt mit dieser in der Veröffentlichung TM17 angekündigten Entwicklungsarbeit war – wie aus diesem Dokument ebenfalls zu ersehen ist – eine auf dem Gebiet oraler, Wirkstoff freisetzender Technologien spezialisierte Firma, zu deren Kompetenzbereich insbesondere auch die Herstellung kontrolliert freisetzender („controlled release“) Systeme, somit ebenfalls von Retard-Formulierungen, zählte (vgl. dazu auch NIK5 S. 1661 li. Sp. Abs. 2 und 4 bzw. NIK35 S. 206 li. Sp. Abs. 1 und 2).

Die mit der Pressemitteilung TM17 gegebene Anregung sodann aufzugreifen und in die Tat umzusetzen, d.h. für die angestrebte einmal tägliche Verabreichung von Quetiapin eine Retard-Formulierung in Betracht zu ziehen, hat somit nahe gelegen. Dies trifft umso mehr zu, als der Fachmann im Zusammenhang mit solchen Formulierungen von vornherein – denn dies ist seinem Fachwissen zuzuordnen – davon ausgehen konnte, dass sich auf jeden Fall die Häufigkeit der Medikamentengabe weiter reduzieren lassen werde und dass mit solchen Formulierungen nicht nur die Patienten-Compliance verbessert wird, sondern deren Gabe als besonders wichtigen klinischen Vorteil auch einen konstanten Plasmawirkstoffspiegel zur Folge haben werde (vgl. z. B. NIK5 S. 1662 li./re. Sp. „Potential Advantages of Sustained Drug Therapy“ sowie NIK35 S. 209 li./re. Sp. „Potential advantages of sustained release drug therapy over conventional drug therapy“ sowie S. 315/316 re./li. Sp. übergreifender Absatz).

Die im strittigen Patentanspruch 1 darüber hinaus genannte Maßgabe, den Wirkstoff Quetiapin unter Verwendung eines Geliermittels zu formulieren, kann gleichfalls keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten. Denn dem Fachmann war im Zusammenhang mit der Bereitstellung von Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung zum maßgeblichen Zeitpunkt aus der US-Patentschrift NIK12 ebenfalls bekannt, dass sich Matrixsysteme auf der Grundlage von Geliermitteln wie Hydroxypropylmethylcellulosen für die Formulierung einer Vielzahl von Wirkstoffen unterschiedlichster Strukturen und damit auch Löslichkeiten eignen (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Sp. 4 Z. 22 bis 65). Insbesondere wird auch in diesem Dokument darauf hingewiesen, dass die kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffes im Rahmen der medikamentösen Behandlung psychotroper Störungen wie der manischen Depression oder der Schizophrenie sehr wichtig sei (vgl. Sp. 6 Z. 5 bis 23). Gemäß diesem Dokument ist die Herstellung solcher Formulierungen ferner nicht nur einfach und wirtschaftlich. Die unter Verwendung dieser Geliermittel hergestellten Tabletten zeichnen sich überdies durch die Nebenwirkungsfreiheit des Geliermittels, eine sehr gute Freisetzung des Wirkstoffes, die seine Wirksamkeit voll zur Geltung kommen lässt sowie eine gut einstellbare Freisetzungsrates aus (vgl. Sp. 5 Z. 9 bis 50). Angesichts dieser mit der Druck-

schrift NIK12 vermittelten Lehre war es somit nahe liegend, zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe die dort beschriebenen Hydroxypropylmethylcellulosen als Matrixbildner für die mit der Pressemitteilung TM17 vorgeschlagene, Quetiapin enthaltende Retard-Formulierung in Betracht zu ziehen. Diesem Weg folgend konnte der Fachmann nämlich von vornherein davon ausgehen, die von ihm angestrebten Vorteile, wie eine gleichmäßigere und stabilere Plasmakonzentration des Wirkstoffes und eine geringere Verabreichungshäufigkeit, als sie im Zusammenhang mit den Wirkstoff sofort freisetzenden Formulierungen üblich ist, zu erzielen. Denn dabei handelt es sich um Eigenschaften, die so nicht nur in der US-Patentschrift NIK12 für mit diesen Gerüstbildnern hergestellten Darreichungsformen beschrieben werden (vgl. Sp. 1 Z. 9 bis 20, Sp. 2 Z. 33 bis 38, Sp. 3 Z. 25 bis 39, Sp. 4 Z. 29 bis 35, Sp. 5 Z. 9 bis 23 und 32 bis 50 sowie Sp. 6 Z. 10 bis 13), sondern auch um Eigenschaften, die Retard-Formulierungen bereits an sich aufweisen (vgl. NIK35 S. 315/316 übergreifender Absatz). Zur Überprüfung, inwiefern mit dem Ergreifen der im strittigen Patentanspruch 1 genannten Maßnahmen die angestrebten Eigenschaften bzw. Vorteile sodann tatsächlich erzielt werden, konnte der Fachmann eigene Versuche anstellen, deren Anlegung und Durchführung der Routinetätigkeit zuzurechnen sind und kein erfinderisches Zutun bedürfen.

Die von der Beklagten als Beweisanzeichen für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit geltend gemachten Vorteile, wie die schnellere Einstellung auf die therapeutische Dosis, die geringere sedierende Wirkung im Vergleich zur sofort freisetzenden Formulierung sowie eine überraschende Indikationsbreite sind vor diesem Hintergrund als Folge eines durch den Stand der Technik nahegelegten Handelns anzusehen, die nicht dazu geeignet ist, die Patentfähigkeit zu begründen (vgl. BGH GRUR 2003, 693 – Hochdruckreiniger).

Die Beklagte hat ferner vorgetragen, der Fachmann habe keine Veranlassung gehabt, für eine einmal tägliche Dosierungsform Retard-Formulierungen für den Wirkstoff Quetiapin in Betracht zu ziehen, weil ihn bereits die Basisanmeldung NIK3 S. 4 Z. 32 bis 50 lehre, dass dieser Wirkstoff zur Erzielung der gewünschten

Wirkung auch nur einmal täglich in konventionell formulierten Darreichungsformen gegeben werden könne. Dieser Einwand kann indessen zu keiner anderen Sichtweise führen. Über diese allgemeinen Dosierungsangaben hinaus gehenden Hinweise, inwiefern sich mit einem solchen Dosierungsschema der angestrebte Behandlungserfolg tatsächlich verwirklichen lässt, enthält diese Druckschrift nämlich nicht. Angaben dazu erhält der Fachmann vielmehr erst mit dem Abstract NIK9, das den Fachmann jedoch lehrt, dass zur Erzielung des gewünschten Erfolges eine den Wirkstoff sofort freisetzende, d. h. konventionell formulierte Darreichungsform – so wie sie in der Offenlegungsschrift NIK3 beschrieben ist – zumindest zweimal täglich verabreicht werden sollte.

Auch der Einwand der Beklagten, das Dokument NIK9 vermittele dem Fachmann die Anregung, für die Verwirklichung einer einmal täglichen Dosierungsform den Wirkstoff höher zu dosieren, weshalb er Retard-Formulierungen nicht in Betracht gezogen hätte, weil diese nicht für größere Wirkstoffmengen geeignet seien, kann den Senat nicht überzeugen. Sowohl gemäß dem Abstract NIK9 als auch dem mit dem Dokument NIK45 veröffentlichten Abstract des Autors W. W. Fleischhacker et al. wird die der üblichen dreifachen Dosierung des Präparates SEROQUEL™ entsprechende Dosis von 450 mg als ebenfalls ausreichend wirksam im Rahmen einer zweimal täglichen Dosierung erachtet. Diese Wirkstoffkonzentration stellt daher – in diesem Zusammenhang sei auch auf die Beispiele 1 bis 12 der Streitpatentschrift verwiesen – den Ausgangspunkt für die ins Auge gefasste Entwicklung einer einmal täglichen Dosierungsform dar, unabhängig davon ob es sich dabei um eine den Wirkstoff sofort freisetzende oder eine den Wirkstoff verzögert freisetzende Formulierung handelt. Aus diesem Grunde hat der Fachmann in beiden Fällen diese Wirkstoffmenge in seine Überlegungen mit einzubeziehen und somit auch, dass auf Basis dieser Wirkstoff-Konzentration hergestellte Dosierungsformen in jedem Fall ein größeres Volumen aufweisen werden. Im Zusammenhang damit wird er angesichts einer Wirkstoffmenge von ca. 450 mg indessen nicht davon abgehalten sein, zur Verwirklichung seiner Zielsetzung eine Retard-Formulierung ins Auge zu fassen, weil ihm aus dem Stand der Technik bereits entsprechende Formulierungen mit weit höherem Wirkstoffgehalt als machbar be-

kannt sind (vgl. NIK12 Sp. 3 Z. 25 bis 39 und Sp. 6 Beispiele 1 - 2). Er wird daher im Zusammenhang mit der Suche nach einer Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe solche Formulierungs-Überlegungen nicht von vornherein ausschließen, sondern diese vielmehr als für seine Zwecke erfolgversprechend in Betracht ziehen. Inwiefern diese sodann auch im Fall von Quetiapin die technischen Anforderungen erfüllen, erweist sich in der Folge anhand von Versuchen, mit denen sich der mit der Formulierung solcher Darreichungsformen vertraute Fachmann einen Überblick über die tatsächliche Machbarkeit verschafft.

Der in diesem Zusammenhang des Weiteren erfolgte Verweis der Beklagten auf die Dokumente NIK29, NIK30 und NIK32 kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Denn diesen ist ebenfalls kein Hinweis dahingehend zu entnehmen, der Fachmann sei zum maßgeblichen Zeitpunkt veranlasst gewesen eine höhere Dosierung als sie im Dokument NIK9 genannt wird, für die Herstellung einer einmal täglichen Darreichungsformen in Betracht zu ziehen.

Der wissenschaftliche Artikel NIK29 der Autoren L. Farde et al. beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der Belegung des D2-Dopamin-Rezeptors und dem Auftreten des extrapyramidalen Syndroms (EPS). Gemäß den Ausführungen wiesen Patienten mit EPS eine signifikant höhere D2-Dopamin-Rezeptorbelegung auf, als Patienten ohne EPS (vgl. S. 542 re. Sp. Abs. 3 bis S. 543 li. Sp. Abs. 2 und 4). Eine signifikant geringere D2-Dopamin-Rezeptorbelegung als sie mit klassischen Antipsychotika zu beobachten war, war im Falle des atypischen Antipsychotikums Clozapin festgestellt worden, selbst wenn seine Dosierungen im höheren klinischen Bereich lagen. Eine den typischen Antipsychotika vergleichbare Belegung begleitet vom Auftreten des extrapyramidalen Syndroms konnte in diesem Fall erst bei sehr hohen Dosen beobachtet werden (vgl. S. 543 li. Sp. Abs. 3, 5 und 6). Inwiefern ein Zusammenhang zwischen Dopamin-Rezeptorbesetzung und antipsychotischer Wirkung der untersuchten Antipsychotika besteht, war jedoch nicht Thema dieses Artikels (vgl. S. 543 re. Sp. Abs. 3). Der Hinweis auf S. 543 li. Sp. Abs. 6 wonach erst bei einer täglichen Dosis von Clozapin, die höher als 2000 mg lag, eine den klassischen Antipsychotika vergleichbare Rezeptorbe-



legung beobachtet werden konnte, impliziert daher keine generellen Aussagen dahingehend, die Höhe der Dosierung eines Antipsychotikums sei grundsätzlich an der mit klassischen Antipsychotika zu beobachtenden D2-Dopamin-Rezeptorbelegung zu orientieren. Zu keinem anderen Ergebnis führt die Veröffentlichung NIK30 der Autoren H. Wetzel. et al., die Studien zum Wirkstoff Quetiapin betrifft. Dort wird zwar schlussfolgernd ausgeführt, dass die Gabe von bis zu 750 mg Quetiapin pro Tag im Rahmen der dort durchgeführten Studien nicht zu einer vollkommen zufriedenstellenden antipsychotischen Wirkung geführt habe (vgl. S. 237 re. Sp. Abs. 3). Dem Dokument sind jedoch an keiner Stelle Hinweise dahingehend zu entnehmen, welches Dosierungsschema bei den dort beschriebenen Studien zur Anwendung kam. Somit lassen die mit diesen Studien erzielten Ergebnisse auch keine Rückschlüsse hinsichtlich einer in Betracht zu ziehenden Wirkstoffkonzentration für eine Retard-Formulierung zu. Dies gilt umso mehr, als die Dokumente NIK9 und NIK45 dem Fachmann lehren, dass mit einer auf den Tag aufgeteilten Dosierung – unabhängig davon, ob es sich dabei um eine zwei oder dreimal tägliche Verabreichung des Wirkstoffes handelt – Dosismengen in einer Höhe von 450 mg Quetiapin zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. Die Ausführungen zur Dosierung antipsychotischer Arzneimittel im Standardwerk „Oxford Textbook of Psychiatry“ der Autoren M. Gelder et al. (= NIK32) sind gleichfalls nicht geeignet, die Argumentation der Beklagten zu stützen. Vielmehr wird in diesem Zusammenhang sogar vor dem Einsatz zu hoher Dosen gewarnt, da diese zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen könnten (vgl. S. 555/556 seitenübergreifender Absatz).

Dem weiteren Argument der Beklagten, die Plasmahalbwertszeit von Quetiapin lasse keine Rückschlüsse auf die erforderliche Dosis zu, weshalb der Fachmann auch in Kenntnis des im Abstract NIK9 beschriebenen Verlaufes der Plasmahalbwertszeiten über einen Zeitraum von 26 Stunden keine Veranlassung gehabt habe, Retard-Formulierungen von Quetiapin zur Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe ins Auge zu fassen, kann sich der Senat gleichfalls nicht anschließen. Dieser Auffassung widerspricht nicht nur allgemeiner Lehrmeinung (vgl. NIK4 S. 535 Abs. 2 und 3), sondern auch die zeitgleich durchgeführte

Studie NIK45, nach der nur eine zweimal tägliche Verabreichung von Quetiapin jeweils in einer Konzentration von 225 mg zur Erzielung der gewünschten Wirkung im Fokus steht. Dabei aber handelt es sich um ein Dosierungsschema, mit Hilfe dessen – wie aus der Tabelle des Abstracts NIK9 zu ersehen ist – ein gleichmäßiger Plasmawirkstoffspiegel aufrecht erhalten werden kann, als mit der einmaligen Gabe von 450 mg einer den Wirkstoff sofort freisetzende Darreichungsform.

Die Beklagte hat des Weiteren unter Verweis auf das Standardwerk „Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets“ herausgegeben von H. A. Lieberman et al. (= NIK27) und auf den im Jahr 2010 veröffentlichten Artikel der Autoren G. Völgyi et al. (= HE10) vorgetragen, der Fachmann sei auch deshalb abgehalten gewesen, Quetiapin für eine Retard-Formulierung in Betracht zu ziehen, weil dieser Wirkstoff bei den verschiedenen physiologisch herrschenden pH-Werten zu große Varianzen aufweise. Der Streitpatentschrift K1 sind jedoch an keiner Stelle Hinweise dahingehend zu entnehmen, es seien besondere, das durchschnittliche Können des Fachmannes übersteigende Maßnahmen zu ergreifen gewesen, um Quetiapin entsprechend zu formulieren. Vielmehr werden auf S. 3 Abs. [0017] im Rahmen der Aufzählung gegebenenfalls hinzuzufügender Hilfsstoffe u. a. auch pH-regulierende Mittel genannt. Dabei aber handelt es sich um Zusatzstoffe, deren Verwendung zur Steuerung der Wirkstofflöslichkeit dem Fachmann i. V. m. Gelbildnern und der Herstellung von Retard-Formulierungen – wie aus dem Übersichtsartikel NIK34 S. 406/407 übergreifender Absatz zu ersehen ist – seinem Fachwissen zuzurechnen ist.

Schließlich hat die Beklagte geltend gemacht, es habe bei an Schizophrenie erkrankten Patienten keine Compliance-Probleme mit Quetiapin enthaltenden Präparaten gegeben, denn geltender Fachmeinung entsprechend bestände diesbezüglich kein Unterschied zwischen einer einmal täglichen und einer zweimal täglichen Verabreichungshäufigkeit. Zur Bestätigung hat sie dabei auf die Dokumente HE9 und NIK38 verwiesen. Diese Argumentation kann den Senat gleichfalls nicht überzeugen. So mögen zum maßgeblichen Zeitpunkt in der Fachwelt hinsichtlich der zur Aufrechterhaltung der für eine erfolgreiche Behandlung erforderlichen

Compliance unterschiedliche Vorstellungen geherrscht haben. Ungeachtet der im Schrifttum beschriebenen Notwendigkeit der Compliance insbesondere bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, wird auf dieses Problem in den Dokumenten NIK9, TM16 und TM17 i. V. m. dem Wirkstoff Quetiapin expressis verbis hingewiesen. Dabei wird insbesondere in der Pressemitteilung TM17 darüber hinaus explizit darauf ausgeführt, dass die Reduzierung auf eine einmal tägliche Gabe Zielsetzung für die Entwicklung einer dieses Erfordernis erfüllenden Dosierungseinheit darstelle.

Der Gegenstand des Patentanspruches 1 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht bestandsfähig.

**3.** Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner weiteren, isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag und auch die Hilfsanträge als jeweils geschlossene Anspruchssätze versteht und das Streitpatent in der gewählten Reihenfolge der Hilfsanträge verteidigt (vgl. BGH GRUR 2007, 862, 864 – Informationsübermittlungsverfahren II; BPatG GRUR 2009, 46 - Ionenaustauschverfahren).

### III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen gemäß 1. bis 4. Hilfsantrag erweisen sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit gleichfalls als nicht bestandsfähig. Die Beklagte hat auch nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme.

1. Der Gegenstand des Patentanspruches 1 gemäß 1. Hilfsantrag unterscheidet sich vom Gegenstand des Patentanspruches 1 gemäß Hauptantrag insofern, als dieser auf eine Retard-Formulierung in Tablettenform gerichtet ist. Dabei handelt es sich um eine Verabreichungsmöglichkeit, die nicht nur so bereits in der Basisanmeldung NIK3 als zur Verabreichung des Wirkstoffes Quetiapin geeignet be-

geschrieben wird (vgl. S. 4 Z. 35 bis 37), sondern i. V. m. Retard-Formulierungen, die Geliermittel als Matrixbildner enthalten, zudem auch üblich ist (vgl. NIK12 Sp. 5 Z. 24 bis 50). Daher ergibt sich mit diesem Patentanspruch kein anderer Sachverhalt, als er bereits mit dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag vorliegt, weshalb die im Zusammenhang mit diesem dargelegten Gründe hier gleichermaßen gelten.

2. Nichts anderes gilt für den Patentanspruch 1 gemäß 2. Hilfsantrag. Dieser unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 gemäß 1. Hilfsantrag in der Angabe des Anteils des Geliermittels mit 5 bis 50 Gew.-%. Auch bei dieser Maßgabe handelt es sich um eine im Zusammenhang mit der Herstellung von Retard-Formulierungen, die Geliermittel als Matrixbildner enthalten, übliche Vorgabe, wie ebenfalls aus der US-Patentschrift NIK12 zu ersehen ist (vgl. Beispiele 1 bis 12).

3. Die Maßgabe gemäß dem jeweiligen Patentanspruch 1 des 3. und 4. Hilfsantrages, nach der – im Fall des Hilfsantrages 3 fakultativ – das Geliermittel ausgewählt ist aus den dort genannten, unterschiedlich substituierten Hydroxypropyl-methylcellulosen (a) bis (d), kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Denn bei diesen Hydroxypropylmethylcellulosen handelt es sich nicht nur wie z. B. aus dem Dokument NIK25 zu ersehen ist, um zur Herstellung von Retard-Formulierungen häufig verwendete, je nach Erfordernis auch untereinander kombinierbare Gerüstbildner (vgl. S. 1, S. 2 li. Sp. Abs. 1 bis 4 i. V. m. S. 5, S. 14 li. Sp. Abs. 8 und re. Sp.). Der Fachmann war auch deshalb dazu veranlasst, diese substituierten Hydroxypropylmethylcellulosen für seine Zwecke in Betracht zu ziehen, weil ihn wiederum das Dokument NIK12 lehrt, dass diese substituierten Hydroxypropylmethylcellulosen zur Herstellung von Retard-Formulierungen strukturell verschiedenster Wirkstoffe, deren Menge sich dementsprechend in einem großen Gehaltsbereich bewegt, als geeignet – insbesondere auch in Mischungen dieser Polymeren – erwiesen haben (Patentansprüche 1 und 10 i. V. m. Beschreibung Sp. 1 Z. 9 bis 21, Sp. 2 Z. 40 bis 47, Sp. 3 Z. 15 bis 38 sowie Sp. 4 Z. 7 bis 28 und 47 bis 65 sowie Beispiele 1 bis 27). Daher kann auch die Beschränkung des Geliermittels auf die in den jeweiligen Patentansprüchen 1 angegebenen Ge-

rüstbildner keinen Beitrag zu Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten. Somit gelten in diesem Fall die gleichen Erwägungen wie für den Hauptantrag, auf die vollumfänglich Bezug genommen wird.

#### IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit folgt aus § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 ZPO.

Guth

Dr. Proksch-Ledig

Gerster

Schell

Dr. Münzberg

Pr