

Interner Verteilerschlüssel:

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

E N T S C H E I D U N G
vom 18. November 1999

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0879/96 - 3.3.2

Anmeldenummer: 88118429.5

Veröffentlichungsnummer: 0315197

IPC: A61K 31/55

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Oral anzuwendende Arzneiform zur einmal täglichen Behandlung der Hypertonie mit Diltiazemhydrochlorid

Patentinhaber:

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT

Einsprechender:

- (01) Orion-yhtymä Oy
(02) Hexal Pharma GmbH & Co. KG

Stichwort:

Diltiazemhydrochlorid/GÖDECKE

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56, 123

Schlagwort:

"Erfinderische Tätigkeit - nein - naheliegende Abänderung des in einer Tablette enthaltenen Wirkstoffs"

Zitierte Entscheidungen:

G 0001/83

Orientierungssatz:



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 0879/96 - 3.3.2

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2
vom 18. November 1999

Beschwerdeführer: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
(Patentinhaber) Salzufer 16
D-10587 Berlin (DE)

Vertreter: -

Beschwerdegegner: Orion-yhtymä Oy
(Einsprechender 01) Orionintie 1
FI-02200 Espoo (FI)

Vertreter: Weinhold, Peter, Dr.
Winter, Brandl, Fürniss, Hübner, Röss
Kaiser, Polte, Kindermann
Partnerschaft
Patent- und Rechtsanwaltskanzlei
Alois-Steinecker-Straße 22
D-85354 Freising (DE)

Beschwerdegegner: Hexal Pharma GmbH & Co. KG
(Einsprechender 02) Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen (DE)

Vertreter: Beszédes, Stephan G., Dr.
Patentanwalt
Postfach 11 68
D-85201 Dachau (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
1. August 1996 zur Post gegeben wurde und
mit der das europäische Patent Nr. 0 315 197
aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ widerrufen
worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: P. A. M. Lançon

Mitglieder: U. Oswald

M. B. Günzel

Sachverhalt und Anträge

I. Auf die europäische Patentanmeldung Nr. 88 118 429.5 mit der Priorität vom 6. November 1987 wurde das europäische Patent Nr. 0 315 197 mit fünf Ansprüchen erteilt.

Anspruch 1 lautet wie folgt:

"Retardierte Arzneimittel für eine einmal tägliche orale Gabe enthaltend Diltiazemhydrochlorid in Dosierungen von 90-270 mg bei einer in-vitro-Freisetzungsrates nach National Formulary XIV des Wirkstoffes von 20 - 70 % nach 1 h, 35 - 85 % nach 2 h, 50 - 100 % nach 3,5 h und mindestens 60 % nach 5 h, wobei Formulierungen, bei denen die Freisetzung des Wirkstoffes durch eine Membrane erfolgt, ausgenommen sind."

II. Gegen das erteilte Patent haben die Beschwerdegegnerinnen unter Hinweis auf Artikel 100 a) EPÜ wegen mangelnder Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit des Gegenstandes des Streitpatents Einspruch eingelegt. Von der Vielzahl der zur Stützung der Einsprüche genannten Druckschriften sind lediglich die Entgegenhaltungen

(1) "Orion Drug Information 12 August 1987 DILZEM 120 mg SLOW-RELEASE TABLET", ein aus dem Finnischen übersetzter Text, im Original titulierte "Orionin lääke-tiedotus, No. 12 elokuu 1987 YR/DILZEM 120 mg depottabl."

(6) NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, CERTIFICATE 303/897/93, Helsinki, 19 October 1993 und

(8) EP-B-0 068 446

für das weitere Verfahren von Bedeutung geblieben.

- III. Die Einspruchsabteilung hat mit der am 1. August 1996 zur Post gegebenen Entscheidung das Patent gemäß Artikel 102 (1) EPÜ widerrufen.

Die Einspruchsabteilung hat unter anderem ausgeführt, daß der Gegenstand des Streitpatents in der erteilten Fassung im Hinblick auf einen Gehalt an 120 mg Diltiazemhydrochlorid durch die Entgegenhaltungen (1) und (6) neuheitsschädlich vorweggenommen sei. Der Entgegenhaltung (1) seien zwar keine Angaben zur Freisetzungsrates der dort beschriebenen Formulierung zu entnehmen, jedoch zeige die Entgegenhaltung (6) in vitro Freisetzungsrates des aus der Entgegenhaltung (1) beanspruchten Arzneimittels, die mit den beanspruchten Freisetzungsrates als im wesentlichen identisch anzusehen seien.

Alle Hilfsanträge, gemäß denen besagte Dosierung von 120 mg vom Schutzzumfang ausgenommen sei, erfüllten zwar die Erfordernisse des Artikels 54 EPÜ, dem Gegenstand der entsprechenden Ansprüche könne jedoch nicht die notwendige erfinderische Tätigkeit im Rahmen von Artikel 56 EPÜ zuerkannt werden. Da die Entgegenhaltung (1) auch Dosierungen von 180 mg Diltiazemhydrochlorid durch eine Einnahme von 1,5 Tabletten zu 120 mg beschreibe, sei der Fachmann nicht abgehalten gewesen, Formulierungen mit über 120 mg und demzufolge auch nicht mit 180 mg Diltiazemhydrochlorid bereitzustellen. Aufgrund der zahlenmäßig breiten Angaben zu den Freisetzungsrates in den beanspruchten Formulierungen, die weitestgehend mit denen der Entgegenhaltung (1) überlappen würden, müßten auch die diesbezüglichen

Merkmale für eine 180 mg Formulierung als naheliegend angesehen werden.

- IV. Die Beschwerdeführerin (Inhaberin des Streitpatents) hat gegen diese Entscheidung Beschwerde erhoben und mit der Beschwerdebegründung einen neuen Haupt- und zehn Hilfsanträge eingereicht.

Anspruch 1 des Hauptantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 in der erteilten Fassung durch die Einschränkung auf **Dosierungen von über 120 bis 270 mg**;

Anspruch 1 des ersten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hauptantrages durch die Einschränkung auf **Dosierungen von 180 bis 270 mg**;

Anspruch 1 des zweiten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des ersten Hilfsantrages durch die Einschränkung auf **eine Dosierung von 180 mg**;

Anspruch 1 des dritten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des zweiten Hilfsantrages durch **Dosierungen von 90-270 mg bei einer in-vitro-Freisetzungsrates nach National Formulary XIV des Wirkstoffes von 35-50 % nach 1 h, 50-70 % nach 2 h, 70-95 % nach 3,5 h und mindestens 85 % nach 5 h...und Formulierungen enthaltend 120 mg Wirkstoff, ausgenommen sind**;

Anspruch 1 des vierten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des dritten Hilfsantrages durch **Dosierungen von über 120 bis 270 mg**;

Anspruch 1 des fünften Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des vierten Hilfsantrages durch die Einschränkung auf **Dosierungen von 180 bis 270 mg**;

Anspruch 1 des sechsten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des fünften Hilfsantrages durch die Einschränkung auf **eine Dosierung von 180 mg**;

Anspruch 1 des siebten Hilfsantrages lautet:

"Verwendung von Diltiazemhydrochlorid zur Herstellung von retardierten Arzneimitteln für eine einmal tägliche orale Gabe bei der Behandlung der Hypertonie enthaltend Diltiazemhydrochlorid in Dosierungen von 90-270 mg bei einer in-vitro-Freisetzungsrates nach National Formulary XIV des Wirkstoffes von 20 - 70 % nach 1 h, 35 - 85 % nach 2 h, 50 -100 % nach 3,5 h und mindestens 60 % nach 5 h, wobei Formulierungen, bei denen die Freisetzung des Wirkstoffes durch eine Membrane erfolgt und Formulierungen enthaltend 120 mg Wirkstoff, ausgenommen sind." ;

Anspruch 1 des achten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des siebten Hilfsantrages durch die Einschränkung auf **Dosierungen von über 120 bis 270 mg**;

Anspruch 1 des neunten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des achten Hilfsantrages durch die Einschränkung auf **Dosierungen von 180 bis 270 mg**;

Anspruch 1 des zehnten Hilfsantrages unterscheidet sich von Anspruch 1 des neunten Hilfsantrages durch die Einschränkung auf **eine Dosierung von 180 mg**.

- V. Am 18. November 1999 hat eine mündliche Verhandlung stattgefunden.
- VI. Die Beschwerdeführerin hat schriftlich und mündlich unter anderem vorgetragen, daß die Entgegenhaltung (6) Unstimmigkeiten bezüglich der Datumsangaben auf den dem Zertifikat zur Produktspezifikation von Dilzem 120 mg beigefügten Datenblättern aufweise und demzufolge die Entgegenhaltung (6) unberücksichtigt bleiben solle. Darüber hinaus fehle jeglicher Beweis, welche der in Figur 1 auf unterschiedliche Preßstärken der Tabletten bezogenen Testkurven zur Freisetzungsrates dem Produkt nach der Entgegenhaltung (1) zuzuordnen seien.

Aber selbst unter der Voraussetzung, was jedoch bestritten werde, daß die Freisetzungsrates gemäß der Entgegenhaltung (6) für ein Produkt nach der Entgegenhaltung (1) als repräsentativ anzusehen sei, müsse berücksichtigt werden, daß ein 120 mg Dilzem-Produkt wie in der Entgegenhaltung (1) beschrieben vom beanspruchten Gegenstand gemäß allen Anträgen ausgenommen sei und daß ein Freisetzungsprofil gemäß der Entgegenhaltung (6) in keinem Fall für Produkte mit einem Gehalt von über 120 mg Diltiazemhydrochlorid als repräsentativ angenommen werden könne.

Der Fachmann habe davon ausgehen müssen, daß die Wirkung von Diltiazem parallel zu den Plasmaspiegeln verlaufe und es als vollkommen überraschend anzusehen sei, daß die antihypertensive Wirkung von Diltiazem auch dann 24 Stunden anhalte, wenn der Plasmaspiegel bereits nach 12 Stunden schon weit unter den als minimal angesehenen therapeutischen Wert abgesunken sei. Bereits aus diesen

Gründen müsse die Schlußfolgerung der Einspruchs-
abteilung, daß der Fachmann angeleitet gewesen sei, die
beanspruchten Dosierungsformen tatsächlich zu
formulieren, als typische ex post facto Analyse
angesehen werden. Weder eine 180 mg Diltiazemhydro-
chlorid enthaltende Einzeltablette noch die täglich
einmalige Verabreichung einer solchen Tablette sei
vorbeschrieben oder nahegelegt, so daß gegenüber der
Entgegenhaltung (1) die Lösung einer Aufgabe basierend
auf einer einfacheren, billigeren und besseren
Formulierung von Diltiazemhydrochlorid als auf einer
erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen werden
sollte.

Der Vortrag zum Hauptantrag gelte auch sinngemäß für
alle Hilfsanträge einschließlich der beanspruchten
Verwendung im Rahmen einer zweiten medizinischen
Indikation.

- VII. Die Beschwerdegegnerinnen haben dem widersprochen und
unter anderem vorgetragen, daß die formalen Einwände der
Beschwerdeführerin zur Entgegenhaltung (6) durch nichts
substantiiert seien und somit als pure Behauptung zur
Seite zu stellen seien. Im übrigen müßten alle Meßwerte
bei unterschiedlichen Preßdrücken in der Tabletten-
herstellung im Rahmen großer Schwankungsbreiten der
Freisetzungsraten gesehen werden, so daß die Aufteilung
in drei individuelle Meßkurven gemäß der Figur 1 der
Entgegenhaltung (6) eigentlich bedeutungslos sei.

Zu den beanspruchten enger gefaßten Freisetzungsraten
gemäß den Hilfsanträgen 3 bis 6 sei zu vermerken, daß
gegenüber den wesentlich breiteren Freisetzungsraten
weder unterschiedliche Wirkungen als nachgewiesen gelten

könnten, noch es glaubhaft sei, daß diese Freisetzungsraten über den weiten Bereich von 90 mg bis 270 mg Diltiazemhydrochlorid die gleiche pharmazeutische Wirkung zeigen würden.

Da die Angabe einer einmal täglichen oralen Gabe nicht als abgrenzendes Merkmal in einem Produktanspruch gelten könne und die Angabe einer Dosierung von über 120 mg auch infinitesimal nahe an den numerischen Wert 120 angrenze und Dosierungen von z. B. 120,000001 mg umfasse, könne gegenüber der Entgegenhaltung (1) mit 120 mg Diltiazem enthaltenden Tabletten keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden, was dann bei der dort angezeigten Dosierung von 1,5 Tabletten auch die in den Hilfsanträgen genannten entsprechenden Dosierungen in den Tabletten als naheliegend erscheinen lasse. Unabhängig von dieser Betrachtung offenbare die Entgegenhaltung (1) die Hypertoniebehandlung mit den dort genannten Dosen bei einer täglich einmaligen Verabreichung und es sei medizinisch bedeutungslos, ob dem Patienten z. B. einundeinhalb Tablettenstücke in einem Behältnis zur Verabreichung bereitgestellt würden oder die gleiche Dosis unmittelbar in einem Tablettenstück.

Ferner sei insgesamt die erfinderische Tätigkeit gegenüber Beispiel 2/1 der Entgegenhaltung (8) mit den dort beschriebenen Freisetzungprofilen in Verbindung mit den Dosierungen der Entgegenhaltung (1) zu verneinen.

VIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Basis des mit der Beschwerdebegründung

eingereichten Hauptantrags, hilfsweise auf der Basis eines der mit der Beschwerdebeurteilung eingereichten Hilfsanträge 1 bis 10.

Die Beschwerdegegnerinnen beantragten die Zurückweisung der Beschwerde.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

2. Dem Vortrag der Beschwerdeführerin, daß die Entgegenhaltung (6) aufgrund unterschiedlicher Datierungen der zur behördlichen Zulassung des Produkts Dilzem eingereichten Unterlagen für die Beurteilung der Patentierbarkeit des Gegenstandes des Streitpatents unberücksichtigt bleiben soll, vermag die Kammer nicht zu folgen.

Das dem Zulassungsantrag zugehörige Blatt zur Produktspezifikation "*Dilzem 120 mg film-coated tablet[s]*" mit der Bezeichnung "*B 3 VALIDATION OF THE MANUFACTURING OPERATIONS*" ist mit dem Datum 5. Juni 1986 versehen und verweist auf beigefügte Ergebnisse der Bestimmung von Freisetzungsraten. Das Diagramm gemäß beigefügter Fig. 1 trägt u. a. die Kennzeichnung "1/85", was sich offensichtlich auf die Produktionscharge der Tablettengrundmasse[kerne]bezieht, die den Testmessungen zur Erstellung der Freisetzungsglyphen zugrunde lagen. Zwei weitere Meßprotokollblätter zur Bestimmung der Freisetzungsraten tragen das Datum 13.1.86 und 13.1.86a.

Daß im Verlaufe eines Zulassungsverfahrens Unterlagen zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingereicht, nachgereicht oder angefordert werden, ist nicht ungewöhnlich.

3. Der geltende Hauptantrag und die Hilfsanträge 1 bis 10 erfüllen insoweit das Erfordernis des Artikels 84 EPÜ als daß der Wortlaut der zugehörigen Ansprüche einer Patentierbarkeitsprüfung unter Artikel 56 EPÜ nicht entgegensteht. Dies wurde von den Beschwerdegegnerinnen auch nicht in Frage gestellt.
4. Der von der Beschwerdeführerin im Einspruchsverfahren erstmalig beantragte Ausschluß einer Dosierung von 120 mg Diltiazemhydrochlorid stützt sich zahlenmäßig auf die Untergrenze des auf Seite 5, Zeile 24 der Ursprungsoffenbarung - diese entspricht Seite 3, Zeile 33 des Streitpatents - als bevorzugt angegebenen Dosierungsbereichs von 120 mg bis 240 mg, so daß bezüglich dieses Zahlenwertes keine Bedenken im Hinblick auf Artikel 123 (2) EPÜ bestehen. Auch die Erfordernisse des Artikels 123 (3) EPÜ können als erfüllt gelten.

Die übrigen in den Ansprüchen enthaltenen Dosierungen bzw. Dosierungsbereiche sind, was die reinen Zahlenwerte betrifft, bereits in den ursprünglichen und erteilten Ansprüchen 1 und 2 enthalten. Die Ausnahme der Freisetzung des Wirkstoffes durch eine Membrane erfolgte bereits im Prüfungsverfahren gegenüber zwei unter Artikel 54 (3) EPÜ herangezogenen Entgegenhaltungen.

5. Im Hinblick auf die bei der industriellen Produktion einer Tablette tatsächlich zu beobachtenden Mengenschwankungen der Komponenten einer gepreßten Tablette hätte die Kammer große Bedenken, ob der

Gegenstand aller Ansprüche aufgrund des rein zahlenmäßigen bzw. punktuellen Ausschlusses von 120 mg Diltiazemhydrochlorid als Absolutgröße gegenüber einer zum Stand der Technik gehörenden 120 mg Tablette mit gleichem Wirkstoff als neu im Sinne von Artikel 54 EPÜ angesehen werden könnte. In diesem Zusammenhang ist zu vermerken, daß das Beiblatt zum Zulassungsantrag "B 3 VALIDATION OF THE MANUFACTURING OPERATIONS" mit Datum 5. Juni 1986, bereits auf eine bestehende Gewichtsabweichung verweist, die bedingt ist durch die im Herstellungsprozeß erforderliche Kompression der Tablette.

Die Kammer kann diese Frage jedoch zugunsten der Beschwerdeführerin unentschieden lassen.

6. Die Entgegenhaltung (1) repräsentiert unbestritten den dem Gegenstand des Streitpatents nächstkommenden Stand der Technik.
- 6.1 Gemäß Seite 1 der Übersetzung der sogenannten Orion Arzneimittelinformation nach der Entgegenhaltung (1), deren Wortlaut von der Beschwerdeführerin nicht bestritten wurde, kann am 12. August 1987 ein retardiertes Arzneimittel mit der Produktangabe "*DILZEM 120 mg SLOW-RELEASE TABLET*" als vorbeschrieben gelten, welches 120 mg Diltiazemhydrochlorid in einer Tablette enthält. Als Indikationen werden auf Seite 2 unten Angina Pectoris, Prinzmetal's-Angina und Hypertonie genannt. Unter der Überschrift "*Dosage and administration*" (Dosierung und Verabreichung) ist auf Seite 4 angeführt, "*The dosage is individual, 1-1½ tablets 1-2 times a day, usually 1 tablet twice a*

day." (Die individuelle Dosis beträgt 1-1½ Tabletten 1-2 mal täglich.) Zu klinischen Studien an sogenanntem "controlled-release diltiazem" (freisetzungsgesteuertem Diltiazem), die außerhalb Finnlands ausgeführt wurden, ist auf Seite 2 bemerkt, daß bei Bluthochdruck die Wirkung einer Dosis von 120 mg - 180 mg zweimal täglich vollständig vergleichbar ist mit der Wirkung bei diuretischer Therapie.

6.2 Mit Bezug auf den voranstehend unter Punkt 2 aufgezeigten Sachverhalt des Veröffentlichungsdatums sowie der Zuordnung der Beiblätter zum Zulassungsantrag gemäß der Entgeghaltung (6) sieht die Kammer keinen offensichtlichen Grund zu verneinen, daß nicht zumindest eine der drei in der Figur 1 besagter Entgeghaltung (6) gezeigten Freisetzungskurven dem Produkt "DILZEM 120 mg SLOW-RELEASE TABLET" nach der Entgeghaltung (1) zuzuordnen ist. Insbesondere ist zu vermerken, daß aus dem Beiblatt "B 3 VALIDATION OF THE MANUFACTURING OPERATIONS", zu entnehmen ist, daß eine Veränderung der Kompressionskraft keine eindeutige Auswirkung ("no clear effect on") auf die Freisetzungsrates des Wirkstoffes hat.

6.3 Zur Bestimmung der dem Streitpatent zugrundeliegenden Aufgabe kann die Kammer der Auslegung des Offenbarungsinhaltes der Entgeghaltung (1) durch die Beschwerdeführerin nicht zustimmen, daß dieser Stand der Technik auf eine zweimal tägliche Verabreichung gerichtet sei und insbesondere eine einmal tägliche Verabreichung von 1½ Tabletten enthaltend 120 mg + 60 mg Diltiazemhydrochlorid, also eine einmalige Dosierung von 180 mg des Wirkstoffes, ausschliese.

Aus den voranstehend wiedergegebenen wörtlichen Zitaten aus der Entgegenhaltung (1) ist zwar zu entnehmen, daß eine zweimal tägliche Verabreichung einer bestimmten Dosis bzw. Tablette als bevorzugt zu gelten hat "*usually 1 tablet twice a day*" und auch in klinischen Studien zu bestimmten Zwecken dies sich als vorteilhafte Dosisgabe erwiesen hat "*administered twice daily have produced good results*". Jedoch offenbart die Angabe "**1-1½ tablets 1-2 times a day**", vier individuelle Möglichkeiten der Verordnung ohne Bevorzugung einer bestimmten Gabe. Deshalb können im Hinblick auf den zu beurteilenden Produktanspruch weder eine einmal tägliche orale Gabe, noch bestimmte Dosierungen bei dieser Gabe als Kriterien für die Formulierungen der Aufgabe herangezogen werden.

6.4 Bezüglich der Offenbarung der Freisetzungsrates von Diltiazemhydrochlorid in Abhängigkeit von einer bestimmten Menge dieses Wirkstoffes pro Tablette kann die Kammer, obwohl dies im Hinblick auf den nachstehend unter Punkt 7.4 erörterten Sachverhalt als höchst fraglich angesehen werden muß, zugunsten der Beschwerdeführerin davon ausgehen, daß die Entgegenhaltung (1) durch die Freisetzungskurven gemäß Fig. 1 der Entgegenhaltung (6) bestätigt, unmittelbar nur Freisetzungsrates für ein 120 mg Diltiazemhydrochlorid enthaltendes Arzneimittel vorbeschreibt, also Arzneimittel enthaltend unterschiedliche Diltiazemhydrochloridmengen bei zu Fig. 1 gleichen Freisetzungsrates formal als mit alternativer Struktur anzusehen sind.

6.5 Wie gezeigt, beschreibt die Entgegenhaltung (1) bereits therapeutische Anwendungen von Diltiazemhydrochlorid als Wirkstoff. Daher kann für die Formulierung der dem Streitpatent zugrundeliegenden **Aufgabe im Rahmen des**

Hauptantrages sowie des ersten bis sechsten Hilfsantrages, die zwar jeweils einen auf ein Arzneimittel allgemein gerichteten **Anspruch 1** umfassen, eine erstmalige pharmazeutische Anwendung von Diltiazemhydrochlorid nicht in Betracht gezogen werden. Zugunsten der Beschwerdeführerin können im Lichte der Beschreibung zum Streitpatent (vgl. beispielsweise Seite 5, Zeilen 5 bis 36 der Ursprungsoffenbarung entsprechend Seite 3, Zeilen 22 bis 41) besagte **Arzneimittelansprüche** jedoch auf **eine Verabreichungseinheit in Form einer Tablette oder einer Kapsel**, enthaltend die jeweils definierten Dosierungen, angesehen werden.

- 6.6 Somit kann ausgehend von der in der Entgegnhaltung (1) offenbarten einmal täglichen Verabreichung einer Dosis von 180 mg Diltiazemhydrochlorid die Aufgabe für alle Anträge, die Stoffansprüche enthalten, die ebenfalls eine 180 mg Dosierung einschließen, auch bei gegebener weiterer Einschränkung des Freisetzungsprofils nach den Hilfsanträgen drei bis sechs, lediglich in der Bereitstellung eines alternativen Produktes gesehen werden.
- 6.7 Diese Aufgabe soll gemäß dem jeweiligen Stoffanspruch 1 des Haupt- und der Hilfsanträge 1 bis 6 durch retardierte Arzneimittel mit der jeweils angegebenen in-vitro-Freisetzungsrate gelöst werden, die als eine Tablette oder eine Kapsel als Verabreichungseinheit zu betrachten sind (vgl. Punkt 6.5 voranstehend).

Mit Bezug auf die Beispiele zum Streitpatent, die die Herstellung von Tabletten mit entsprechender Dosierung innerhalb des beanspruchten Bereiches der Freisetzungs-

raten beschreiben, ist die Kammer überzeugt, daß die bestehende Aufgabe auch als tatsächlich gelöst angesehen werden kann.

Die Herstellungsangaben zu galenischen Formulierungen gemäß den Beispielen zum Streitpatent wurden von den Beschwerdegegnerinnen auch nicht bestritten.

7. Es verbleibt somit zu untersuchen, ob die Lösung der bestehenden Aufgabe für den Gegenstand der Ansprüche des *Haupt- sowie ersten bis sechsten Hilfsantrages* auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 56 EPÜ beruht.

7.1 Die Beschwerdeführerin hat nichts dazu vorgetragen und der Kammer ist auch kein technischer Aspekt bekannt, der darauf hindeuten könnte, daß gegenüber den unbestritten üblichen Maßnahmen zur Herstellung der bekannten Tablette nach der Entgegenhaltung (1), enthaltend 120 mg Diltiazemhydrochlorid, die Herstellung **einer Tablette**, enthaltend 180 mg des gleichen Wirkstoffs, irgendwelche Schwierigkeiten beinhalten könnte und der Fachmann demzufolge nicht ohne weiteres die in (1) vorgeschlagene, auf 1½ Tabletten aufgeteilte Dosierung von 180 mg Wirkstoff, in einer Tablette vorsehen bzw. pressen würde.

7.2 Ferner sind keine technischen Gründe ersichtlich und es wurde auch nichts dazu vorgetragen, warum der Fachmann von der Lehre in der Entgegenhaltung (1) bezüglich der Freisetzungsrates **im Rahmen der bei diesem Stand der Technik beschriebenen Dosierung für die gleiche medizinische Indikation** abweichen sollte, wenn er besagte Dosierungen, u. a. 120 mg + 60 mg nicht auf

anderthalb Tabletten aufteilt, sondern in einer Einheit, also einer Tablette vorsieht. Da zweifelsohne die Freisetzungsraten der in (1) beschriebenen 120 mg Diltiazemhydrochlorid Tablette auch für verschiedene Kompressionsdrücke innerhalb der jeweils in Anspruch 1 des Haupt- sowie des ersten und zweiten Hilfsantrages beanspruchten Bereichsgrenzen der Freisetzungsraten liegt und nach den eingeschränkten Hilfsanträgen drei bis sechs nach 5 h immer noch für einen der drei Kompressionsdrücke übereinstimmt und für die beiden übrigen Kompressionsdrücke lediglich geringfügig und für den Fachmann nicht signifikant abweicht, kann die Kammer nur schließen, daß die bestehende Aufgabe in naheliegender Weise gelöst wurde.

- 7.3 Daß der Fachmann eine einfache Übertragung von Freisetzungsraten auf unterschiedliche Wirkstoffgehalte einer Tablette ohne weiteres ins Auge faßt, ist auch dadurch gestützt, daß die Entgegenhaltung (8) (vgl. insbesondere Spalte 1, Zeilen 58 bis 64; Spalte 2, Zeilen 31 bis 40 sowie Spalte 4, Beispiel 2) bereits ein Verfahren zur zeitlichen Steuerung der Freisetzungsraten von Wirkstoffen aus Arzneimittelzubereitungen ohne Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffgehalte beschreibt. Insbesondere zu vermerken ist, daß das Beispiel 2 dieses Standes der Technik Diltiazemhydrochlorid betrifft. Demzufolge kann im vorliegenden Fall die Freisetzungsraten für sich genommen, selbst unter der Voraussetzung, daß, wie von der Beschwerdeführerin behauptet, nach 5 h eine signifikant unterschiedliche Freisetzungsraten zu beobachten wäre, dies nicht die erfinderische Tätigkeit begründen, da im vorliegenden Falle eine besondere Wirkung ausgehend von einer solchen Abweichung am Ende des Meßkurvenverlaufes der Freisetzungsraten nicht

erkennbar ist und auch nicht von der Beschwerdeführerin geltend gemacht wurde.

- 7.4 Darüber hinaus zeigt sich im Lichte von Beispiel 2 sowie insbesondere Figur 2a der Entgegenhaltung (8), daß im vorliegenden Falle gleicher medizinischer Indikation (Hypertonie) in der Übertragung der Freisetzungsrates von Diltiazemhydrochlorid in einer Tablette mit 120 mg dieses Wirkstoffes auf eine Tablette mit 180 mg des gleichen Wirkstoffes nichts Besonderes gesehen werden kann. So beschreibt die Entgegenhaltung (8) retardierte Arzneimittel in Form einer Tablette enthaltend 60 mg Diltiazemhydrochlorid mit ebenfalls einer Freisetzungsrates, die innerhalb der in den zu beurteilenden Stoffansprüchen des Streitpatents beanspruchten Bereichsgrenzen fällt. In diesem Zusammenhang ist noch zu vermerken, daß gemäß dem geltenden Hilfsantrag 3 für Diltiazemhydrochlorid in Dosierungen zwischen 90 mg und 270 mg, also **unterhalb und oberhalb eines Gehaltes von 120 mg** dieses Wirkstoffes, eine Freisetzungsrates beansprucht wird, die ebenfalls mit derjenigen aus der Entgegenhaltung (8) in den Bereichswerten der Freisetzungsrates überlappt.
- 7.5 Bei diesem Sachverhalt kann dem weder dem Hauptantrag noch einem der Hilfsanträge 1 bis 6 stattgegeben werden.
8. Die *Hilfsanträge 7 bis 10* sind auf die Verwendung von Diltiazemhydrochlorid zur Herstellung von retardierten Arzneimitteln für eine einmal tägliche orale Gabe bei der Behandlung der Hypertonie gerichtet, also in der Form eines sogenannten Zweitindikationsanspruches bzw. Verwendungsherstellungsverfahrensanspruches nach der Entscheidung G 1/83 (ABl. EPA 1985, 60) abgefaßt.

- 8.1 Aus den vorangehenden Ausführungen unter 6.1 bis 6.5 ergibt sich, daß auch im Hinblick auf die Verwendungsansprüche des Streitpatents nach den Hilfsanträgen 7 bis 10 der einzige Unterschied zum Stand der Technik in der Bereitstellung einer 180 mg Dosierung des Wirkstoffes in Form **einer** Arzneimittelleinheit besteht. Daraus folgt, daß auch für die Verwendungsansprüche nach den Hilfsanträgen 7 bis 10 lediglich die Aufgabe in der Verwendung von Produktalternativen verbleibt, so daß diese Aufgabe im Hinblick auf das voranstehend unter 6.6 und 6.7 Gesagte ebenfalls als tatsächlich gelöst angesehen werden kann.
- 8.2 Was den von der Beschwerdeführerin geltend gemachten Anwendungs- bzw. Verwendungsvorteil der Verabreichung einer Dosis von 180 mg Diltiazemhydrochlorid bei der einmal täglichen oralen Gabe dieser Dosis in einer Tablette betrifft, so ist festzustellen, daß die hierzu als relevant angesehenen Vergleichstests, die in den Abbildungen 4 bis 7 des Streitpatents graphisch dargestellt sind, zwar günstigere Blutdrucksenkungen der 180 mg Tablette nach Streitpatent gegenüber einer zweimal täglichen Gabe einer 90 mg Tablette belegen, aber nicht als relevanter Vergleichstest gegenüber der einmaligen Gabe einer Dosis von 180 mg aufgeteilt in die gleichzeitige Gabe einer ganzen 120 mg Tablette und einer halben Tablette entsprechend 60 mg, wie gemäß der Offenbarung des nächstkommenden Standes der Technik nach der Entgegenhaltung (1) vorgesehen, gelten können.
- 8.3 Da sich bei dieser Sachlage die Erörterung der Frage, ob die Lösung der bestehenden Aufgabe für den Gegenstand besagter Verwendungsansprüche nach den **Hilfsanträgen 7 bis 10** auf eine erfinderische Tätigkeit stützen kann,

ebenfalls auf die voranstehend unter Punkt 7
aufgeführten Gründe reduziert, kann die Kammer zu keinem
anderen Schluß gelangen, als daß auch diesen Anträgen
nicht stattgegeben werden kann.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:

M. Dainese

P. A. M. Lançon