



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 236/01

Verkündet am:
19. Dezember 2006
Wermes
Justizhauptsekretär
als Urkundsbeamter
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Nachschlagewerk: ja
BGHZ: ja
BGHR: ja

Carvedilol II

EPÜ Art. 52 Abs. 4; PatG § 5 Abs. 2

- a) Die Verabreichung einer für die Behandlung einer bestimmten Krankheit vorgesehenen Medizin als solche ist ein therapeutisches Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers. Sie ist nicht Element der Herrichtung eines Stoffes zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit (Abgrenzung zu BGHZ 88, 209, 217 - Hydroxydiphenylhydantoin).
- b) Ist eine dem Patentschutz nicht zugängliche Dosierungsempfehlung eines von mehreren Merkmalen eines Patentanspruches, so ist sie jedenfalls nicht zur Beurteilung von Neuheit und erfinderischer Tätigkeit heranzuziehen. Es bleibt offen, ob die Aufnahme der Dosierungsempfehlung dazu führt, dass der Patentanspruch insgesamt vom Schutz ausgeschlossen ist.

BGH, Urt. vom 19. Dezember 2006 - X ZR 236/01 - Bundespatentgericht

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 19. Dezember 2006 durch den Vorsitzenden Richter Dr. Melullis, den Richter Keukenschrijver, die Richterin Mühlens und die Richter Prof. Dr. Meier-Beck und Dr. Kirchhoff

für Recht erkannt:

Die Berufung gegen das am 18. September 2001 verkündete Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts wird auf Kosten der Beklagten zurückgewiesen, die auch die Kosten der Nebeninterventionen zu tragen hat.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

- 1 Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 7. Februar 1996 unter Inanspruchnahme der Prioritäten der deutschen Patentanmeldung 195 03 995 vom 8. Februar 1995 sowie der US-amerikanischen Patentanmeldung 483 635 vom 7. Juni 1995 angemeldeten und mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 808 162 (Streitpatents). Es betrifft die "Verwendung von Carbazolverbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von kongestivem Herzversagen".

Das Streitpatent umfasst 12 Ansprüche. Die Patentansprüche 1, 3, 4, 6 und 10 haben in der Verfahrenssprache Englisch folgenden Wortlaut:

1. The use of a compound which is both a β -adrenoreceptor antagonist and a α_1 -adrenoreceptor antagonists for the manufacture of a medicament for decreasing mortality resulting from congestive heart failure in mammals, alone or in conjunction with one or more other therapeutic agents, said agents selected from the group consisting of an angiotensin converting enzyme inhibitor, a diuretic and a cardiac glycosides.
3. The use of a compound according to claim 1 or 2, wherein said compound is carvedilol.
4. The use of a compound according to claim 3, whereby a pharmaceutical formulation containing either 3.125 or 6.25 mg carvedilol in a single unit are administered for a period of 7-28 days, once or twice daily as an initial dose.
6. The use of a compound according to claim 3, whereby a pharmaceutical formulation containing either 25.0 or 50.0 mg carvedilol in a single unit are administered once or twice as a maintenance dose.
10. The use of carvedilol for the manufacture of a medicament for decreasing mortality resulting from congestive heart failure in mammals according to the following regimen:

- a) administering a pharmaceutical formulation which contains either 3.125 or 6.25 mg carvedilol per single unit for a period of 7-28 days, given once or twice daily,
- b) administering thereafter a pharmaceutical formulation which contains 12.5 mg carvedilol per single unit for a period of additional 7-28 days, given once or twice daily and
- c) administering finally a pharmaceutical formulation which contains either 25.0 or 50.0 mg carvedilol per single unit, given once or twice daily as a maintenance dose.

2 Wegen des Wortlauts der unmittelbar und mittelbar auf Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche 2, 5, 7-9 und 12 sowie des unmittelbar auf Patentanspruch 10 rückbezogenen Patentanspruchs 11 wird auf die Streitpatentschrift verwiesen.

3 Die Klägerin hat die Nichtigkeitserklärung des Streitpatents für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland begehrt. Sie hat zur Begründung geltend gemacht, die Lehre des Streitpatents sei nicht neu und beruhe jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

4 Das Bundespatentgericht hat das Streitpatent antragsgemäß für nichtig erklärt. Hiergegen richtet sich die Berufung der Beklagten, in der sie das Streitpatent mit folgenden Patentansprüchen 1 und 2 verteidigt:

"1. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herz-

versagens bei menschlichen Patienten in Verbindung mit einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digitalis-Glykosid, wobei das Medikament in einer Eingangsdosis von 3,125 mg oder 6,250 mg Carvedilol pro Tag über einen Zeitraum von 7 bis 28 Tagen verabreicht wird, gefolgt von Dosierungssteigerungen jeweils im Abstand von 14 Tagen bis zu einer maximalen Dosis von 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag.

2. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens bei Säugern in Verbindung mit mehreren anderen therapeutischen Mitteln, wobei diese Mittel ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digoxin, wobei das Medikament in einer Anfangsdosis von 3,125 mg oder 6,25 mg Carvedilol vorzugsweise 2 x täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen verabreicht wird, gefolgt von einer Verdoppelung der Dosis jeweils im Abstand von 14 Tagen bis zu einer Erhaltungsdosis zwischen 25 und 50 mg, vorzugsweise 2 x täglich."

5 In einem ersten Hilfsantrag verteidigt die Beklagte das Streitpatent mit zwei Patentansprüchen, die sich von denjenigen des Hauptantrags durch Weglassung der Dosierungsanweisungen unterscheiden:

- "1. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens bei menschlichen Patienten in Verbindung mit ei-

nem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digitalis-Glykosid.

2. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens bei Säugern in Verbindung mit mehreren anderen therapeutischen Mitteln, wobei diese Mittel ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digoxin."

6 In einem zweiten Hilfsantrag verteidigt die Beklagte das Streitpatent mit folgenden Patentansprüchen:

- "1. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens bei menschlichen Patienten in Verbindung mit einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digitalis-Glykosid, wobei das Medikament zur Verabreichung in einer Eingangsdosis von 3,125 mg oder 6,25 mg Carvedilol pro Tag über einen Zeitraum von 7 bis 28 Tagen, gefolgt von Dosierungssteigerungen jeweils im Abstand von 14 Tagen bis zu einer maximalen Dosis von 2 x 25 mg pro Tag hergerichtet ist.
2. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens bei Säugern in Verbindung mit mehreren anderen therapeutischen Mitteln, wobei diese Mittel ausgewählt sind

aus der Gruppe, bestehend aus einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digoxin, wobei das Medikament zur Verabreichung in einer Anfangsdosis von 3,125 mg oder 6,25 mg Carvedilol vorzugsweise 2 x täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen, gefolgt von einer Verdoppelung der Dosis jeweils im Abstand von 14 Tagen bis zu einer Erhaltungsdosis zwischen 25 und 50 mg, vorzugsweise 2 x täglich, hergerichtet ist."

7 In der Berufungsinstanz haben die Streithelferinnen ihren Beitritt zum Rechtsstreit auf Seiten der Klägerin erklärt. Der Senat hat die Nebeninterventionen durch Beschluss vom 17. Januar 2006 zugelassen (BGHZ 166, 18 - Carvedilol I).

8 Der Senat hat ein schriftliches Gutachten und ein Ergänzungsgutachten des Professors Dr. T. M. eingeholt; seine Ausführungen hat der Sachverständige in der mündlichen Verhandlung erläutert und ergänzt. Die Beklagte hat ein Gutachten des Professors Dr. M. H. sowie fünf gutachtliche Stellungnahmen des Professors Dr. Dr. E. E. zu den Akten gereicht. Die Klägerin hat zwei gutachtliche Stellungnahmen des Professors Dr. R. H. , die Streithelferin zu 1 ein Gutachten des Dr. J. B. und die Streithelferin zu 2 eine Stellungnahme des Dr. Dr. W. A. vorgelegt.

Entscheidungsgründe:

9 Die zulässige Berufung bleibt ohne Erfolg.

10 I. 1. Das Streitpatent betrifft in der in erster Linie verteidigten Fassung die Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens, wobei das Carvedilol in Verbindung mit einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym, einem Diuretikum und einem Digitalis-Glykosid (Patentanspruch 1) oder mit mehreren von diesen drei anderen therapeutischen Mitteln (Patentanspruch 2) verabreicht wird, und zwar nach dem Hauptantrag der Beklagten nach einem bestimmten, einschleichenden Dosierungsschema.

11 Das Streitpatent schildert als Stand der Technik, chronische (Stauungs-) Herzinsuffizienz (congestive heart failure; CHF) mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer (Verbindung, welche die Umwandlung von Angiotensin I in das gefäßverengend wirkende Angiotensin II verhindert), einem Diuretikum und einem Herzglykosid zu behandeln. Da Herzinsuffizienz zu hoher Sterblichkeit führe, seien Therapeutika sehr wünschenswert, welche die Sterblichkeit der an dieser Krankheit leidenden Patienten senkten. Die Streitpatentschrift erwähnt sodann erste Untersuchungen zur Behandlung von Herzinsuffizienz mit Carvedilol, wobei sich einige positive Wirkungen bei Hämodynamik und Symptomen gezeigt hätten (DasGupta P. et al., 1992, Entgegenhaltung 6) und eine günstige Wirkung von Carvedilol auf die Funktion der linken Herzkammer festgestellt worden sei (Senior R. et al., 1992, Entgegenhaltung 3).

12 Ausgehend von diesem Stand der Technik möchte das Streitpatent Carvedilol als Mittel zur Senkung der Mortalität aufgrund einer Stauungsherzinsuffizienz verfügbar machen. Dafür schlägt Patentanspruch 1 in der hauptsächlich verteidigten Fassung vor:

1. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments
2. zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens bei menschlichen Patienten
3. in Verbindung mit
 - 3.1 einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym,
 - 3.2 einem Diuretikum und
 - 3.3 einem Digitalis-Glykosid,
4. wobei das Medikament verabreicht wird
 - 4.1 in einer Eingangsdosis von
 - 4.1.1 3,125 mg oder 6,250 mg Carvedilol pro Tag
 - 4.1.2 über einen Zeitraum von 7 bis 28 Tagen,
 - 4.2.1 gefolgt von Dosissteigerungen
 - 4.2.2 jeweils im Abstand von 14 Tagen
- 4.3 bis zu einer maximalen Dosis von 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag.

13 Patentanspruch 2 lässt sich wie folgt gliedern (Unterschiede zu Patentanspruch 1 fett hervorgehoben):

1. Verwendung von Carvedilol zur Herstellung eines Medikaments
2. zur Senkung der Mortalität aufgrund kongestiven Herzversagens **bei Säugern**

3. in Verbindung mit **mehreren anderen therapeutischen Mitteln, wobei diese Mittel ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus**
 - 3.1 einem Hemmer für Angiotensin umwandelndes Enzym,
 - 3.2 einem Diuretikum und
 - 3.3 einem **Digoxin**,
4. wobei das Medikament verabreicht wird
 - 4.1 in einer Anfangsdosis von
 - 4.1.1 3,125 mg oder 6,25 mg Carvedilol **vorzugsweise 2 x täglich**
 - 4.1.2 über einen Zeitraum von 14 Tagen
 - 4.2.1 gefolgt von **einer Verdoppelung der Dosis**
 - 4.2.2 jeweils im Abstand von 14 Tagen
 - 4.3 bis zu einer **Erhaltungsdosis zwischen 25 und 50 mg, vorzugsweise 2 x täglich.**

14

3. Die Streitpatentschrift schildert Carvedilol als Arzneimittel mit Mehrfachwirkung. Es wirke sowohl als kompetitiver nicht selektiver β -Adrenoreceptor-Antagonist (Betablocker) wie auch als Vasodilatator. Die gefäßerweiternde Wirkung von Carvedilol beruhe in erster Linie auf einer α_1 -Adrenoreceptor-Blockierung, während die β -Adrenoreceptor-blockierende Wirkung des Arzneimittels eine reflektorische Tachykardie (erhöhte Herzschlagfrequenz) verhindere, wenn es bei der Behandlung von Bluthochdruck verwendet werde. Carvedilol verringere auch die Infarktgröße beim akuten Myokardinfarkt am Ratten-, Hunde- und Schweinemodell (Ruffolo et al., Entgegenhaltung 5). Bei klinischen Studien sei entdeckt worden, dass Carvedilol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Sterblichkeit um etwa 67 % vermindere. Dieses Ergebnis sei überraschend gewesen, weil Betablocker eine unerwünschte kardio-depressive Wirkung hätten und deshalb im Allgemeinen kontraindiziert bei Pati-

enten seien, die an Herzinsuffizienz litten. Zudem hätten kurz vor dem Prioritätstag Studien mit den Betablockern Metoprolol und Bisoprolol bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz keinen Unterschied bei der Sterblichkeit zwischen mit diesen Mitteln behandelten Patienten und placebobehandelten Patienten gezeigt (S. 5 Z. 15-26).

15 II. Das Streitpatent ist, nachdem es jedenfalls auch in einer zulässigerweise eingeschränkten Fassung verteidigt wird, in dem Umfang, in dem es nicht mehr verteidigt wird, ohne weitere Sachprüfung für nichtig zu erklären (st. Rspr.; vgl. etwa BGH, Urt. v. 04.06.1996 - X ZR 49/94, GRUR 1996, 857, 858 - Rauchgasklappe; insoweit nicht in BGHZ 133, 57 abgedruckt). Aber auch mit den Patentansprüchen 1 und 2 in den hauptsächlich und hilfsweise verteidigten Fassungen hat das Streitpatent keinen Bestand.

16 1. Es kann offenbleiben, ob die Patentansprüche in der mit dem Hauptantrag verteidigten Fassung zulässig sind. Bedenken ergeben sich insoweit daraus, dass sie in Merkmalsgruppe 4 eine bloße Dosisempfehlung enthalten, die angibt, in welchen Mengen das Carvedilol enthaltende Medikament zu welchen Zeiten Patienten verabreicht werden soll. Die Verabreichung einer für die Behandlung einer bestimmten Krankheit vorgesehenen Medizin als solche ist ein therapeutisches Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers. Es ist nicht Element der Herrichtung eines Stoffs zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit (vgl. BGHZ 88, 209, 217 - Hydroxydiphenhydramin), sondern folgt dieser. Die Bestimmung des geeigneten individuellen Therapieplans für einen Patienten einschließlich der Verschreibung und Dosierung von Medikamenten ist prägender Teil der Tätigkeit des behandelnden Arztes und damit ein nach Art. 52 Abs. 4 EPÜ und § 5 Abs. 2 PatG dem Patentschutz entzogenes Verfahren. Zwar kommt ein Verwendungsanspruch auch für die Herrichtung eines bestimmten Stoffs zur Behandlung einer Krankheit in Betracht, die durch einen im

Vertrieb beigefügten Beipackzettel oder einen Verwendungshinweis auf der Packung erfolgt. Ein Patentschutz für von der Herrichtung des Stoffs gelöste, reine Dosierungsempfehlungen ergibt sich daraus jedoch nicht. Soweit das Bundespatentgericht in seiner neueren Praxis (Urt. v. 22.03.1996 - 14 W (pat) 116/94, GRUR 1996, 868 - Knochenzellenpräparat) hierzu einen anderen Standpunkt einnimmt, ist ihm nicht beizutreten. Ein anderes Ergebnis wäre mit dem Wortlaut des Art. 52 Abs. 4 EPÜ unvereinbar und würde diese Bestimmung eines wesentlichen Teils des ihr zugedachten Anwendungsbereichs berauben.

17 Es bedarf im Streitfall keiner Entscheidung, ob die Aufnahme der nicht patentfähigen Dosierungsempfehlung dazu führt, dass die Patentansprüche des Hauptantrags insgesamt vom Schutz ausgeschlossen sind, wie dies etwa das Europäische Patentamt annimmt (vgl. etwa Beschl. v. 11.06.1997 - T 329/94, GRUR Int. 1998, 608 - Verfahren zur Blutextraktion/BAXTER; v. 15.05.1995 - T 82/93, GRUR Int. 1996, 945 - Herzphasensteuerung/TELECTRONICS). Aus Art. 52 Abs. 4 EPÜ, der die Freiheit der ärztlichen Therapie schützt, ist jedenfalls abzuleiten, dass die Dosisempfehlung zur Beurteilung von Neuheit und erfinderischer Tätigkeit nicht heranzuziehen ist. Gegenstand der Prüfung auf Schutzfähigkeit sind daher nur die Merkmale ohne diese Anweisung, wie sie auch in Hilfsantrag 1 zusammengefasst sind, der den Ansprüchen des Hauptantrags, jedoch ohne die Merkmale, welche die Dosierung von Carvedilol betreffen, entspricht.

18 2. Es kann auch dahinstehen, ob die Beklagte für die Patentansprüche des Hilfsantrags 1 zu Recht die von ihr genannten Prioritäten in Anspruch nimmt. Auch wenn dies unterstellt wird und damit die älteste beanspruchte Priorität (08.02.1995) heranzuziehen ist, erweisen sich die mit den Patentansprü-

chen in der Fassung dieses Antrags beanspruchten Gegenstände als nicht patentfähig.

19 2.1. Zum unterstellten Prioritätstag wurde die Anwendung von Carvedilol zur Behandlung von Herzinsuffizienz auf der Grundlage klinischer Versuche in der Fachöffentlichkeit bereits in großem Umfang diskutiert (etwa Olsen et al., Entgegenhaltung 8, 1993; Krum et al., Entgegenhaltung 13, 1993; DasGupta et al., Entgegenhaltung 9, 1990; Kelly, Entgegenhaltung 57, 1993; Senior et al., Entgegenhaltung 3, 1992; Fowler, Entgegenhaltung 61, 1993, S. 62).

20 Jedenfalls in der Veröffentlichung von Krum wird ausdrücklich beschrieben, dass die mit Carvedilol behandelten Patienten weiterhin als Standardtherapie eine Kombination aus Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern erhielten. Digoxin ist ein Digitalis-Glykosid. Bereits Swedberg et al. berichteten 1979 über den gleichzeitigen Einsatz von Betablockern mit Digitalis und Diuretika (Entgegenhaltung 24). DasGupta (S. 118) und Kelly (S. 47 I. Sp.) schildern die parallele Behandlung an Herzinsuffizienz leidender Patienten mit Carvedilol und Diuretika, wobei Kelly (S. 47, r. Sp.) auch die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern vorschlägt. Fowler erwähnt vielversprechende, vorläufige Studien zum Einsatz von Carvedilol bei der Behandlung von Herzinsuffizienz bei Aufrechterhaltung der Standardtherapie aus Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern. Damit waren jedenfalls Merkmal 1 sowie die Merkmalsgruppe 3 beider verteidigter Patentansprüche im unterstellten Prioritätszeitpunkt aus dem Stand der Technik bekannt.

21 2.2. Der Patentschutz stützt sich vor diesem Hintergrund allein auf den spezifischen Zweck einer Senkung der Mortalität durch die Verwendung des als Arzneimittel bekannten Stoffes Carvedilol in Kombination mit der ebenso bekannten Standardtherapie der genannten drei weiteren Arzneimittel auf dem

bekanntem Anwendungsgebiet der Behandlung von Herzinsuffizienz. Es erscheint bereits zweifelhaft, ob sich aus dieser Zweckbestimmung hier die Neuheit der Lehre des Streitpatents herleiten lässt.

22 Bei als solchen bekannten Arzneimitteln hat der Senat bisher Neuheit nur angenommen, wenn es um die Herrichtung des Stoffes für die Behandlung einer Krankheit ging, die mit ihm bisher nicht therapiert worden war (Sen., aaO - Hydroxydiphenylhydantoin; BGHZ 164, 220 - Arzneimittelgebrauchsmuster). Eine Schutzfähigkeit eines weiteren Therapieziels (etwa Mortalitätssenkung gegenüber der Behandlung von Symptomen), das beim bekannten Einsatz eines bekannten Medikaments zur Behandlung einer bestimmten Krankheit schon im Stand der Technik erreicht, jedoch noch nicht beschrieben wurde, lässt sich der Rechtsprechung des Senats dagegen nicht entnehmen. Etwas anderes ergibt sich auch nicht aus der von der Berufung herangezogenen Entscheidung BGHZ 101, 159 - Antiviralstoff. Dort hat der Senat zwar ausgeführt, in Bezug auf den zweckgebundenen Stoffschutz scheide eine Benutzung des Patentgegenstands aus, wenn ein anderer als der im Patent genannte Zweck verwirklicht werde (aaO S. 164). Aus dem Zusammenhang dieser zur früheren deutschen Rechtsprechung ergangenen Entscheidung ergibt sich aber, dass mit dem Zweck der Verwendung dort allein die Vorbeugung gegen und die Behandlung einer bestimmten Erkrankung gemeint war. Geschützt war der final determinierte Einsatz eines Stoffes als Antiviralstoff; er wurde jedoch von der dortigen Verletzungsbeklagten zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit eingesetzt.

23 Soweit der Senat in seiner Entscheidung "Arzneimittelgebrauchsmuster" (aaO S. 222) ausgeführt hat, bei der medizinischen Indikation werde zur Erzielung einer präventiven oder therapeutischen Wirkung auf einen menschlichen oder tierischen Körper eingewirkt, ging es um die Abgrenzung zu Arbeitsverfahren, die vom Gebrauchsmusterschutz ausgeschlossen sind. Aus dieser Ent-

scheidung folgt daher nichts für die Auffassung der Berufung, der bekannte Einsatz eines bekannten Arzneimittels zur Behandlung einer bestimmten Krankheit solle dann patentfähig sein, wenn bei dieser Behandlung nunmehr bewusst ein Therapieziel verfolgt wird, das tatsächlich schon bisher erreicht wurde.

24 Zudem handelt es sich bei der Neuheit um einen patentrechtlichen Begriff normativen Charakters (vgl. Kraßer, Lehrbuch des Patentrechts, 5. Aufl., S. 280). Es ist daher unerheblich, ob der vom Europäischen Patentübereinkommen nicht benutzte Terminus der medizinischen Indikation im medizinischen Sprachgebrauch auch durch das jeweils mit der Behandlung einer Krankheit verfolgte Therapieziel und nicht nur durch Krankheit und Behandlungsmethode definiert wird. Nach dem Gedanken des Art. 54 Abs. 5 EPÜ ist maßgebend, ob die Anwendung des Stoffes in einem der in Art. 52 Abs. 4 EPÜ genannten Verfahren nicht zum Stand der Technik gehört. Dass dieses Merkmal durch bisher nicht bekannte weitere therapeutische Anwendungen bei dem gleichen Krankheitsbild erfüllt werden kann, erscheint auch mit Blick auf den Zweck der Regelung nicht ohne weiteres einsichtig.

25 Letztlich kann aber die Schutzfähigkeit der von der Beklagten beanspruchten Verwendung von Carvedilol zur Mortalitätssenkung ebenso dahinstehen wie die Frage, ob der Gegenstand des Streitpatents etwa in der Veröffentlichung von Fowler (Entgegenhaltung 61) vorweggenommen wurde. Jedenfalls beruht er auch in den noch verteidigten Fassungen der Patentansprüche nicht auf erfinderischer Tätigkeit (Art. 56 EPÜ).

26 2.3. Das Bundespatentgericht hat als für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit maßgeblichen Fachmann einen Facharzt für innere Medizin mit Erfahrungen in der Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen angese-

hen. Der Senat vermag dieser Auffassung nicht beizutreten. Die Bewertung der für eine Erfindung aufzubringenden Entwicklungsarbeit hängt davon ab, welche Kenntnisse und Fähigkeiten von einem mit Neuerungen auf dem jeweiligen Fachgebiet betrauten Fachmann erwartet werden dürfen (Sen. in st. Rspr., etwa Urt. v. 29.02.2000 - X ZR 166/97 - Warenregal, bei Bausch, Nichtigkeitsrechtsprechung in Patentsachen Bd. 3, 365, 369 f.). Es kann auch für den unterstellten Prioritätszeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass Medikamente zur Behandlung von Herzinsuffizienz typischerweise von niedergelassenen oder klinischen Ärzten allein entwickelt wurden, die diese Medikamente später in ihrer Praxis anwendeten. Das hat der gerichtliche Sachverständige in der mündlichen Verhandlung bestätigt. Herzmittel werden und wurden - wie gemeinhin auch sonst Arzneimittel - von Spezialistenteams in pharmazeutischen Unternehmen, Universitätskliniken oder anderen medizinischen Forschungseinrichtungen entwickelt. Mitglied eines solchen Teams war hier jedenfalls auch ein Wissenschaftler, der als Kardiologe qualifiziert war und zusätzlich Kenntnisse der Pharmakologie besaß. Er verfügte über einschlägige Erfahrungen bei der Entwicklung von Herzmitteln. Dem Team wird ferner entweder angehört oder für Konsultationen zur Verfügung gestanden haben auch ein Biometriker, der Methoden zur Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Experimente und Studien bereitstellen konnte, ohne die eine Zulassung von Arzneimitteln nicht möglich war. Der maßgebliche Fachmann wird daher entgegen der Auffassung der Beklagten bei seiner Entwicklungsarbeit keineswegs nur solche Publikationen berücksichtigt haben, die den Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügen, also insbesondere mit Studien belegt sind, die einem besonders qualifizierten Studiendesign als Voraussetzung der Arzneimittelzulassung genügen.

2.4. Vor diesem Hintergrund war es schon im Februar 1995, dem früheren der beanspruchten Prioritätszeitpunkte, naheliegend, Carvedilol auch als

Mittel zur Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz zu verwenden. Der Senat stimmt damit im Ergebnis und weitgehend auch in der Begründung mit der Entscheidung des kanadischen Bundesgerichts (T-1871-01 v. 18.07.2003 - Ministry of Health and Pharmascience vs. Glaxo Smith Kline, 2002 FC 899, Noel J.) überein.

28 Im Stand der Technik fand der Fachmann die Behandlung von Herzinsuffizienz mit Carvedilol in Kombination mit einem ACE-Hemmer, einem Diuretikum und einem Digoxin bzw. Digitalis-Glykosid vor. Der Fachmann konnte der Fachliteratur auch verschiedene Hinweise auf eine mortalitätssenkende Wirkung von Carvedilol bei Patienten entnehmen, die an Herzinsuffizienz leiden.

29 a) Der gerichtliche Sachverständige hat ausgeführt, schon seit Ende der 1970er Jahre habe in der Fachwelt das Bedürfnis bestanden, die Frage zu prüfen, ob Beta-Rezeptorenblocker und unter ihnen auch speziell Carvedilol die Prognose - und damit die Überlebenschance - bei Patienten mit Herzinsuffizienz verbessern können. Er hat dazu auf die Studie von Swedberg et al. aus dem Jahr 1979 (Entgegenhaltung 24) verwiesen. In dieser Publikation wird auf der Grundlage einer kleinen klinischen Studie die Auffassung vertreten, dass Betablocker als zusätzliche Gabe zu Digitalis und Diuretika bei der Behandlung von schwerer dekompensierter Kardiomyopathie (COCM) die Myokardfunktion und damit die Prognose verbessern. Allerdings hatte diese Studie deutliche methodische Schwächen (z.B. geringe Patientenzahl, retrospektive Auswahl der Kontrollgruppe, nicht randomisierte Prüfung) und Carvedilol gehörte nicht zu den geprüften Betablockern (vgl. Tabelle S. 1375 I. oben der Entgegenhaltung). Der Privatgutachter der Beklagten, Prof. H. , hat in seiner Stellungnahme ausgeführt, dass seit Beginn der 1980er Jahre das Interesse der medizinischen Fachwelt nicht mehr nur darauf ausgerichtet war, die Symptome der Patienten zu lindern, sondern auch deren Prognose zu verbessern.

30 Pitt (1992, Entgegenhaltung 23) berichtet in einer Abhandlung über die Bedeutung von Betablockern bei der Vorbeugung gegen den plötzlichen Herztod, dass Daten aus mehreren sorgfältig angelegten, großen, placebokontrollierten Doppelblindstudien nach Anwendung von Betablockern eine Senkung der Gesamtmortalität wie auch der Häufigkeit des plötzlichen Herztods vermuten ließen. Weiter heißt es, neue β -adrenerge Blocker mit vasodilatierenden (gefäßerweiternden) Eigenschaften eröffneten einen neuen Weg zur Überprüfung der Hypothese, dass β -adrenerge Blocker bei der Prophylaxe des plötzlichen Herztods nützlich seien (Einl. Entgegenhaltung 23, letzter Satz). Wie DasGupta (Entgegenhaltung 10) bereits 1991 ausführlich erläutert hat, ist Carvedilol ein vasodilatierender Betablocker. Carvedilol war laut Pitt (I-109 r.) auch einer von zwei für eine Studie der SOLVD-Gruppe des National Heart, Lung and Blood Institute der USA ausgewählten Betablocker. Mit dieser Studie sollten bei Patienten, die eine linksventrikuläre Auswurffraktion $\leq 35\%$ hatten, die Mortalität insgesamt und das Auftreten des plötzlichen Herztods geprüft werden. Der gerichtliche Sachverständige hat in der von Pitt diskutierten Verwendung von Carvedilol zur Prophylaxe des plötzlichen Herztods einen der Mechanismen erkannt, über den Carvedilol zur Verminderung der Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz führen kann. Der Gutachter der Klägerin, Prof. Dr. R. H. , hat ausgeführt, dass der plötzliche Herztod (innerhalb einer Stunde nach Auftreten kardialer Beschwerden) in 40 % der Fälle Todesursache bei chronischer Herzinsuffizienz ist; dies ist von den Verfahrensbeteiligten nicht in Frage gestellt worden.

31 Auch Senior et al. (Entgegenhaltung 3) sprechen 1992 eine mögliche, signifikante Verringerung der Mortalität bei der Behandlung von Herzinsuffizienz mit Carvedilol an. Dass einer der Mitautoren zehn Jahre später die damaligen Ausführungen als durch Fakten nicht belegte Spekulation bezeichnet hat, steht

ihrer Eignung, dem Fachmann Versuche in dieser Richtung nahelegen, nicht entgegen. Anregungen dieser Art sind häufig das Ergebnis von Hypothesen, die umso mehr Gewicht erhalten, wenn sie - wie hier - zum maßgeblichen Zeitpunkt der Priorität durch andere, gleichartige Überlegungen und Erwartungen gestützt werden.

32 In dem ebenfalls 1992 erschienenen Aufsatz von Feuerstein et al. (Entgegenhaltung 7) wird berichtet, dass die Morbidität und Mortalität nach akutem Myokardinfarkt durch Betablocker sowohl in Tierstudien als auch in klinischen Prüfungen reduziert werde. Allerdings gebe es keinen Beweis, mit dem die schützenden Wirkungen des Betablockers und Vasodilatators Carvedilol auf das Myokard belegt werden könnten. Die Autoren fanden aber in Tierstudien mit Ratten, Schweinen und Hunden ihre Hypothese bestätigt, dass Carvedilol aufgrund seiner zusätzlichen Wirkungen zu höherem Herzschutz als ausschließliche Betablocker führe. Abschließend heißt es, diese Ergebnisse der Tiermodelle könnten möglicherweise dazu beitragen, dass Carvedilol bei der Behandlung von Herzinsuffizienz verwendet werde (S. 141 r. u.). Die mögliche Anwendung von Carvedilol bei Herzinsuffizienz wird in dieser Schrift also in Zusammenhang mit der mortalitätssenkenden Wirkung von Carvedilol nach einem Myokardinfarkt gebracht.

33 Kennedy et al. (Entgegenhaltung 26) veröffentlichten 1993 Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung der sogenannten CAST-Studie, mit der sie insbesondere den Zusammenhang zwischen einer Betablocker-Therapie und der Morbidität bzw. Mortalität bei Patienten untersuchten, die einen Myokardinfarkt überlebt hatten und gleichzeitig unter dekompensierter Herzinsuffizienz litten. Als Ergebnis ihrer Studie wurde bekanntgegeben, dass die Betablocker-Therapie mit einer signifikant besseren Überlebensrate bei neu aufgetretener oder sich verschlechternder dekompensierter Herzinsuffizienz einherging. Die

Autoren erkennen darin einen zusätzlichen Beleg für Nutzen und Sicherheit einer Betablocker-Therapie bei Post-Infarkt-Patienten mit anamnestisch bekannter dekompensierter Herzinsuffizienz. Allerdings wird nicht berichtet, welcher Betablocker verwendet wurde. In dem ausführlichen Bericht über ihre Untersuchung (Entgegenhaltung 27) findet sich bei Kennedy et al. als Fig. 5 auf S. 679 eine Grafik, welche die Mortalität der untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz mit und ohne Einnahme von Betablockern anschaulich macht und die Vorteilhaftigkeit der Betablocker-Therapie im Hinblick auf die Mortalität zeigt.

34 Fowler (Entgegenhaltung 61, S. 62) befasst sich 1993 mit dem Potential von Carvedilol bei der Behandlung von Herzinsuffizienz. In den Schlussfolgerungen des Aufsatzes wird ausgeführt, Carvedilol besitze mit seiner Wirkung als Betablocker und Gefäßerweiterer zwei Eigenschaften, die mit verbesserten Überlebenschancen von Patienten mit Herzgefäßerkrankungen verbunden seien. Fowler fordert ausdrücklich große klinische Studien, um die Wirkung von Carvedilol auf die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz beurteilen zu können. Dabei erwartet er positive Ergebnisse, denn am Schluss seines Beitrags stellt er fest, dass sein gegenwärtiges Verständnis die Entwicklung eines Mittels mit kombiniert beta-blockierender und gefäßerweiternder Wirkung rechtfertige (S. 65 u. r. und S. 66 l. o.).

35 Einen zusammenfassenden Überblick zum Stand der Forschung bei der Verwendung von Betablockern zur Behandlung von Herzinsuffizienz geben Doughty et al. 1994 (Entgegenhaltung 2). Sie referieren die Ergebnisse aus Studien mit Betablockern, die bei Patienten nach Myokardinfarkt auf eine günstige Beeinflussung der Mortalität hinweisen, einschließlich solcher Patienten, die auch an Herzinsuffizienz leiden. Es bleibe jedoch unsicher, inwieweit die Ergebnisse der Post-Infarkt-Studien verallgemeinert werden könnten. In der auf S. 817 oben wiedergegebenen Tabelle wird Carvedilol als einer von sechs Be-

tablockern ausdrücklich erwähnt. In ihren Schlussfolgerungen auf S. 819 stellen die Autoren die Erforderlichkeit weiterer Studien fest, um zu bestimmen, ob Betablocker die Mortalität bei Herzinsuffizienz weiter senken könnten und deshalb eine nützliche Ergänzung für die bestehende Therapie seien.

36 b) Zusammenfassend zeigt sich, dass in der Literatur der Einsatz von Betablockern und insbesondere auch von Carvedilol zur Behandlung von Herzinsuffizienz bereits als vielversprechende Therapie diskutiert wurde. Jedenfalls ab 1992/93 hatte der Fachmann aufgrund der Aufsätze von Pitt (Entgegenhaltung 23), Senior (Entgegenhaltung 3), Feuerstein (Entgegenhaltung 7) und insbesondere Fowler (Entgegenhaltung 61) Anlass, konkret Carvedilol für eine mortalitätssenkende Wirkung bei Herzinsuffizienz in Erwägung zu ziehen. Auch Doughty et al. haben 1994 die Frage der Auswirkung einer Therapie mit Betablockern unter Einbeziehung von Carvedilol auf die Mortalität der Patienten aufgeworfen. Für Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt hatten, war die Auswirkung von Betablockern (etwa CAST-Studie in der Auswertung von Kennedy 1993) und auch speziell von Carvedilol (Feuerstein 1992 am Tiermodell) mit positivem Ergebnis untersucht worden. Nach Durchführung einer geeigneten klinischen Studie konnte die mortalitätssenkende Wirkung von Carvedilol bei Herzinsuffizienz allgemein ohne weiteres festgestellt werden.

37 c) Nicht gefolgt werden kann der Beklagten, soweit sie eine erfinderische Leistung daraus ableiten will, dass nach den aus ihrer Sicht wenig überzeugenden Ergebnissen der Studien mit Metoprolol (MDC-Trial) und Bisoprolol (CIBIS) kein Anlass bestand, gerade Carvedilol zum Gegenstand vertiefter Untersuchungen zu machen. Beide Studien betrafen andere Stoffe; ihre Ergebnisse waren aus der Sicht des damaligen Fachmanns auf Carvedilol weder zu übertragen, noch ließen sie Schlüsse auf dessen Wirkung zu, wie auch durch das Schrifttum dieser Zeit belegt wird.

- 38 Ziel der MDC-Studie, in die 383 Patienten mit Herzinsuffizienz einbezogen waren, war die Prüfung, ob sich der Betablocker Metoprolol günstig auf Überlebenschancen und Morbidität auswirkt (Waagstein et. al., Lancet 1993, 1441, Dokument 18). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Metoprolol keine Auswirkung auf die Gesamtmortalität hat.
- 39 In der CIBIS-Studie wurde die Wirkung des Betablockers Bisoprolol bei 641 Patienten mit Herzinfarkt geprüft (vgl. Circulation 1994, 1765, Dokument 19). Die Studie konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Mortalität zwischen der mit Bisoprolol und der mit Placebo behandelten Patientengruppe feststellen (Einl., I. Sp., S. 1767, r. o.). Allerdings heißt es auch, dass in der CIBIS-Studie eine Mortalitätssenkung (an enhanced effect on survival) bei Patienten ohne vorherigen Myokardinfarkt festgestellt worden sei (S. 1771 r. Mitte). Die beteiligten Wissenschaftler hielten Studien zum Nachweis einer vorteilhaften Wirkung von Bisoprolol auf die Mortalität für notwendig.
- 40 Es war am Prioritätstag bekannt, dass Carvedilol im Gegensatz zu vielen anderen Betablockern und insbesondere zu Metoprolol und Bisoprolol außer der β -rezeptorenblockierenden Wirkung auch die adrenergen α -Rezeptoren blockiert, die sich im Wesentlichen in der Gefäßwand von kleinen Arterien (Widerstandsgefäßen) befinden. Carvedilol bewirkt deshalb im Gegensatz zu konventionellen Betablockern auch eine Gefäßerweiterung im Bereich der Widerstandsgefäße. Der gerichtliche Sachverständige meint zwar, bei Carvedilol habe sich aus den Wirkmechanismen keine Senkung der Mortalität vorhersagen lassen, weil die zusätzlichen gefäßerweiternden Effekte von Carvedilol sich zu denen der ACE-Hemmer addierten und so trotz günstiger symptomatischer Wirkungen zu einer Erhöhung der Mortalität hätten führen können (Ergänzungsgutachten S. 5 u. 6). Demgegenüber haben DasGupta et al. 1991 auf

neue therapeutische Möglichkeiten aufgrund der auch gefäßerweiternden Wirkung des neuen Betablockers Carvedilol hingewiesen (Entgegenhaltung 10). Die Autoren äußern, es könne erwartet werden (may be expected), dass die Mehrfachwirkung von Carvedilol der negativen Inotropie, die konventionelle Betablocker bei Monotherapie hätten, entgegenwirke (S. 12, r. u.). Damit würden die wichtigsten Einschränkungen des Einsatzes von Betablockern, insbesondere bei dekompensierter Herzinsuffizienz ischämischen Ursprungs, überwunden. Zur Begründung ihrer Erwartung verweisen die Autoren auf eine Studie von Di Lanarda et al., die bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die zuvor keinen Herzinfarkt erlitten hatten, die akuten hämodynamischen Wirkungen von Carvedilol mit denen von Metoprolol verglichen. Deren Ergebnisse legten ein ähnliches Maß an Betablockade nahe. Jedoch zeigten die mit Carvedilol behandelten Patienten zusätzliche Reaktionen, die bei Patienten, die Metoprolol genommen hätten, nicht beobachtet worden seien, nämlich einen gesenkten Blutdruck, verringerten Gefäßwiderstand und niedrigeren linksventrikulären Füllungsdruck (S. 15, r. u.). Unter Hinweis auf weitere, bereits durchgeführte Untersuchungen meinen DasGupta et al., die zu Carvedilol gewonnenen Daten könnten eine signifikante Auswirkung auf die klinische Behandlung der Herzinsuffizienz haben, wenn sie durch zukünftige Studien bestätigt würden. Abschließend wird ausgeführt, Carvedilol sei ein einzigartiger Vasodilatator, der zugleich als Betablocker wirke, und eine weiterführende Bewertung seiner Sicherheit und Wirksamkeit werde empfohlen.

- 41 Pitt berichtet 1992 (Entgegenhaltung 23), dass eine Schwierigkeit bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz mit Betablockern bisher darin bestehe, dass man befürchte, eine manifeste Herzinsuffizienz oder eine Lungenstauung zu verursachen, und dass die Substanzen hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und Compliance langfristig problematisch seien. Einige der neueren β -adrenergen Blocker seien jedoch von Interesse, da sie über vasodilatierende

Eigenschaften verfügten, die möglicherweise die langfristige Toleranz und Compliance des Patienten verbesserten. Die SOLVD-Gruppe ziehe daher für eine umfangreiche Mortalitätsstudie neben Nebivolol Carvedilol, einen selektiven Betablocker mit α -adrenergen blockierenden Eigenschaften, in Betracht (I-109, r. u.).

42 Auch Rosendorff (Entgegenhaltung 53) wies 1993 darauf hin, dass insbesondere Carvedilol die Vorteile einer β - und α_1 -Blockade einschließlich peripherer Gefäßerweiterung kombiniere. Es gebe einige noch zu bestätigende Hinweise darauf, dass Carvedilol die linksventrikuläre diastolische Funktion verbessere und eine Regression linksventrikulärer Hypertrophie bewirke und dass es bei der Behandlung einiger Patienten mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmie nützlich sein könne (Einl., letzter Abs.). Die möglichen günstigen Wirkungen von Carvedilol durch Verbesserung der zentralen Hämodynamik bei Patienten mit Herzinsuffizienz müssten in groß angelegten, weitsichtig kontrollierten Untersuchungen bestätigt werden (S. 39, l. o.).

43 Lessem/Lukas (Entgegenhaltung 54) führen 1993 aus, Carvedilol als ein nicht selektives β - und α_1 -blockierendes Arzneimittel sei als antihypertensives, antianginales Arzneimittel und für eine Hilfstherapie gegen Herzinsuffizienz entwickelt worden. Nachdem Studien gezeigt hätten, dass Vasodilatoren gut für Patienten mit Herzinsuffizienz seien, und wegen positiver Erfahrungen mit dem vasodilatierenden Betablocker Buzindolol sei Carvedilol bei Patienten mit Herzinsuffizienz getestet worden. Unter Hinweis auf eine Studie von DasGupta meinen die Autoren, Carvedilol könne aufgrund seines vasodilatatorischen Mechanismus im Vergleich zu anderen Betablockern die bessere Wahl für Patienten mit verschlechterter linksventrikulärer Funktion neben ischämischer Herzkrankheit sein. Die Nützlichkeit einer solchen Therapie müsse aber bei einer Patientengruppe nachgewiesen werden, die groß genug sei, um zu einer be-

hördlichen Zulassung für eine Verbindung mit einem Hauptwirkmechanismus zu gelangen, der momentan in diesem Krankheitsstadium kontraindiziert sei.

44 Louis et al. berichten 1994 (Entgegenhaltung 55) unter Hinweis auf die Entgegenhaltung 8 und 13, bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aufgrund von systolischer linksventrikulärer Dysfunktion sei festgestellt worden, dass Carvedilol signifikante Verbesserungen der myokardialen Hämodynamik in Langzeittherapie bewirke, und zwar auch bei Patienten, die eine Hintergrundtherapie mit ACE-Hemmern erhielten (S. 88, r. o.). Abschließend betrachten die Autoren Carvedilol als einen wichtigen neuen Wirkstoff bei der Behandlung insbesondere von chronischem Herzversagen (S. 91, r. o.). Es lagen also im Prioritätszeitpunkt bereits Studien vor, die gegen die vom gerichtlichen Sachverständigen berichtete, möglicherweise negative Addition der gefäßerweiternden Wirkungen von Carvedilol und ACE-Hemmern sprachen.

45 Diese zahlreichen Veröffentlichungen belegen, dass Carvedilol nach Auffassung zahlreicher Autoren gerade wegen seiner gefäßerweiternden Eigenschaften ein interessanter Betablocker für die Therapie von Herzinsuffizienz mit Betablockern war.

46 d) Carvedilol war, auch im Hinblick auf eine mortalitätssenkende Wirkung, Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussionen. Der gerichtliche Sachverständige hat es als wohl begründete Hypothese von Doughty et al. (Entgegenhaltung 2) bezeichnet, dass durch eine Betablockade die Mortalität bei Herzinsuffizienz weiter reduziert und dadurch die damals bekannte Therapie sinnvoll ergänzt werden könne (Gutachten, S. 6 u./7 o.). Der Aufsatz von Fowler bringt in der Schlussbemerkung deutlich eine Erfolgserwartung hinsichtlich der Feststellung einer mortalitätssenkenden Wirkung von Carvedilol bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach einer entsprechenden, groß angelegten Studie

zum Ausdruck (S. 65 r. u. bis S. 66 l. o.). Fowler schlägt vor, eine solche große klinische Studie zur Prüfung der Mortalitätswirkung von Carvedilol durchzuführen. Die Aufsätze von Pitt (Entgegenhaltung 23), Senior (Entgegenhaltung 3) und Feuerstein (Entgegenhaltung 7) begründeten ebenfalls für den Fachmann die Erwartung einer mortalitätssenkenden Wirkung von Carvedilol.

47 Pitt (Entgegenhaltung 23, S. 109, r. 2. Abs.) berichtet über eine von der SOLVD-Studiengruppe geplante, umfangreiche Mortalitätsstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Carvedilol und Magnesium beim plötzlichen Herztod von Patienten mit Herzinsuffizienz. Dabei sollte die Standardtherapie mit ACE-Hemmer, Digoxin und Diuretika je nach Bedarf der Patienten aufrechterhalten bleiben.

48 Es gab, wie der gerichtliche Sachverständige ausgeführt hat, zwar auch Argumente, die gegen eine mortalitätssenkende Wirkung von oder sogar für eine Erhöhung der Mortalität durch Carvedilol sprachen. Dadurch bestand, was der gerichtliche Sachverständige bestätigt hat, in der Fachwelt aber gerade ein Bedürfnis, sich in einer aussagekräftigen Studie Klarheit über die Wirkung von Carvedilol auf die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz zu verschaffen.

49 e) Irrelevant ist in diesem Zusammenhang, dass es bis 1997 weder für Carvedilol noch für andere Betablocker eine behördliche Zulassung zur Behandlung der Herzinsuffizienz gab. Denn für ein neu entwickeltes Arzneimittel kann es per se noch keine Zulassung geben, da das Zulassungsverfahren notwendig am Ende der Entwicklung steht. Ebenfalls nicht entscheidend ist, dass die manifeste Herzinsuffizienz in der fachärztlichen Praxis als Kontraindikation für Carvedilol galt. Der im Bereich der Arzneimittelforschung und -entwicklung tätige Fachmann hatte unabhängig von Vorstellungen auf Seiten der Anwender aufgrund der Diskussion um die Wirkung von Carvedilol bei der Behandlung

von Herzinsuffizienz am Prioritätstag Anlass, sich mit diesem Wirkstoff und seinen Auswirkungen auf die Mortalität der Patienten näher zu befassen.

50 III. Auch in der Fassung der Patentansprüche nach Hilfsantrag 2 erweist sich das Streitpatent nicht als schutzfähig.

51 1. Gegen die Zulässigkeit der Patentansprüche nach Hilfsantrag 2 bestehen allerdings keine Bedenken. Hilfsantrag 2 sieht in beiden Patentansprüchen vor, dass das Carvedilol enthaltende Medikament zur Verabreichung in bestimmten Dosierungen über bestimmte Zeiträume hergerichtet ist. Geschützt werden soll also die Verwendung einer chemischen Substanz bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen Körpers, die zu dieser Verwendung hergerichtet ist, etwa durch eine zweckmäßige Konfektionierung der Tablettengrößen, einen Aufdruck auf der Packung oder den dieser beiliegenden Begleitzettel. Nach der Rechtsprechung des Senats ist eine solche Verwendung einer chemischen Substanz nicht durch § 5 Abs. 1 PatG vom Patentschutz ausgenommen (grundlegend BGHZ 88, 209, 215 - Hydropyridin). Für den mit § 5 Abs. 2 Satz 1 PatG wörtlich übereinstimmenden Art. 52 Abs. 4 EPÜ gilt nichts anderes. Den Patentansprüchen des Hilfsantrags 2 steht daher das Verbot der Patentierung von Verfahren zur chirurgischen und therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers nicht entgegen.

52 2. Der Vorschlag, das Medikament zur Verabreichung nach dem Dosierungsschema der Patentansprüche des Hilfsantrags 2 herzurichten, beruht jedoch jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Die einschleichende Dosierung von Betablockern und insbesondere Carvedilol bei der Behandlung von Herzinsuffizienz in Dosen und Zeiträumen, die sich allenfalls geringfügig und jedenfalls naheliegend von dem Dosierungsschema der Beklagten unterschei-

den, ist auch bei Unterstellung der früheren der von der Beklagten beanspruchten Prioritäten im Stand der Technik nachgewiesen.

53 So haben Olsen et al. 1991 (Entgegenhaltung 62) und 1993 (Entgegenhaltung 8) über Studien berichtet, bei denen unter Herzinsuffizienz leidenden Patienten Carvedilol in einem Dosierungsschema verabreicht wurde, das demjenigen der verteidigten Patentansprüche sehr nahe kommt. Fowler (Entgegenhaltung 61) berichtet über diese Versuche unter Angabe des Dosierungsschemas.

54 Kelly schildert 1993 eine geplante Carvedilol-Studie. Die in dieser Studie vorgeschlagene Dosierung ist aus Sicht des Fachmanns mit derjenigen der verteidigten Patentansprüche praktisch identisch (S. 47 r.). Die bei Kelly angegebene Anfangsdosis von 3,125 mg zweimal täglich für sieben Tage ist als eine Alternative in Patentanspruch 1 (täglich 6,25 mg Carvedilol über einen Zeitraum von sieben Tagen) enthalten, die 6,25 mg zweimal täglich in der zweiten Woche bei Kelly sind es als erste Dosissteigerung nach einer Woche und damit Ausgangspunkt der weiteren Dosissteigerungen ebenfalls. Die Maximaldosen von zweimal 25 mg sind bei Kelly und in Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 identisch. Lediglich der zeitliche Abstand der Dosissteigerungen beträgt bei Kelly eine Woche und nicht wie im Patentanspruch 1 14 Tage. Die beanspruchten weiteren Dosissteigerungen im Zeitraum von 14 Tagen waren jedoch ebenfalls bei der einschleichenden Therapie von Herzinsuffizienz mit Carvedilol bekannt. So berichten Olsen et al. 1991 (Entgegenhaltung 62) und 1993 (Entgegenhaltung 8) darüber, bei der Behandlung von unter Herzinsuffizienz leidenden Patienten mit einer nach einer Woche verabreichten Initialdosis von 3,125 mg die Dosis während des nächsten Behandlungsmonats von zweimal täglich 6,25 mg bis zu einer maximalen Dosis von zweimal täglich 25 mg (bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 75 kg) gesteigert zu haben. Eine solche

einschleichende Dosierung umfasst insbesondere einen Verdoppelungszeitraum von etwa 14 Tagen, da bei einer Verdoppelung auf zweimal 12,5 mg nach 14 Tagen die nächste Verdoppelung auf zweimal 25 mg in etwa innerhalb weiterer 14 Tage erfolgen muss, um die Maximaldosis binnen eines Monats zu erreichen. Dem Fachmann waren aus dem Stand der Technik daher Behandlungspläne mit Carvedilol bekannt, die eine wöchentliche oder eine etwa 14tägige Dosissteigerung einschlossen. Das Streitpatent hat hierunter eine Auswahl getroffen. Die Berufung hat jedoch nicht geltend gemacht, dass die Entscheidung für den 14tägigen Erhöhungszeitraum auf erfinderischer Tätigkeit beruhte. Insbesondere beruft sie sich nicht auf besondere Wirkungen, Eigenschaften, Vorteile oder Effekte einer Dosissteigerung im Abstand von 14 Tagen anstelle einer Woche.

55 Auch das Dosierungsschema des mit Hilfsantrag 2 verteidigten Patentanspruchs 2 unterscheidet sich von demjenigen bei Kelly lediglich durch den Verdoppelungszeitraum, der aber aus den Veröffentlichungen von Olsen bekannt war. Der anspruchsgemäßen Dosierung von 3,125 mg oder 6,25 mg Carvedilol vorzugsweise zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen entspricht der Vorschlag bei Kelly, Patienten zweimal täglich über eine Woche 3,125 mg (insgesamt also 6,25 mg) zu verabreichen und die Dosis in der zweiten Woche auf zweimal täglich 6,25 mg Carvedilol zu steigern. Eine erfinderische Tätigkeit liegt in dem Dosierungsschema daher auch hier nicht.

56 Die Berufung macht nicht geltend, dass der Fachmann bei der Konfektio-
nierung von Carvedilol in mit den beanspruchten Dosierungsschemata übereinstimmenden Einheiten für ein Medikament auf Schwierigkeiten stieß.

57 Da die Patentansprüche des Hilfsantrags 2 in allen übrigen Merkmalen dem Hauptantrag und Hilfsantrag 1 entsprechen, teilen sie auch deren Schicksal, die Schutzfähigkeit des Streitpatents nicht begründen zu können.

58 IV. Die Kostenentscheidung folgt aus § 121 Abs. 2 PatG in Verbindung mit §§ 97, 101 ZPO.

Melullis

Keukenschrijver

Mühlens

Meier-Beck

Kirchhoff

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 18.09.2001 - 3 Ni 44/00 (EU) -