



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 8/04

Verkündet am:
22. Juli 2008
Potsch
Justizangestellte
als Urkundsbeamtin
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 27. Mai 2008 durch die Richter Scharen, Keukenschrijver, Mühlens, Prof. Dr. Meier-Beck und Asendorf

für Recht erkannt:

Auf die Berufung der Beklagten, die im Übrigen zurückgewiesen wird, wird das am 14. Oktober 2003 verkündete Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts abgeändert und wie folgt neu gefasst:

Das europäische Patent 621 777 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland unter Klageabweisung im Übrigen im Umfang seiner Patentansprüche 5 und 9 sowie 11 bis 36 und weiter dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass sein Patentanspruch 1 folgende Fassung erhält und die unveränderten Patentansprüche 2 bis 4 und 6 bis 8 auf den neu gefassten Patentanspruch 1 rückbezogen werden:

- "1. Verfahren zur Herstellung von wenigstens einen Wirkstoff mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit enthaltenden Pellets, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) einen Gerüstbildner aus thermoreversiblen sol-gelbildenden hydrophilen Makromolekülen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Gelatine, fraktionierte Gelatine, in einem wässrigen oder wässrig-organischen Lösungsmittel löst,
 - b) den Wirkstoff in mikroemulgierter, nanoverkapselter oder kolloiddisperser Form homogen dispergiert und
 - c) die erhaltene Mischung aus gelöstem Gerüstbildner und dispergiertem Wirkstoff in ein tiefkaltes inertes verflüssigtes Gas eintropft und so im Wege der

- Schockfrostung Pellets formt, in denen der Wirkstoff nicht mehr auskristallisieren kann, und
- d) die so geformten Pellets durch Verdampfen oder Sublimieren des Lösungsmittels auf übliche Weise trocknet."

Die Klägerin zu 1 trägt ein Achtel der Gerichtskosten erster Instanz und drei Sechzehntel der Gerichtskosten zweiter Instanz. Die Klägerin zu 2 trägt die Hälfte der Gerichtskosten erster Instanz und ein Viertel der Gerichtskosten zweiter Instanz. Die Beklagte trägt drei Achtel der Gerichtskosten erster Instanz und neun Sechzehntel der Gerichtskosten zweiter Instanz. Von den außergerichtlichen Kosten der Klägerin zu 1 trägt die Beklagte drei Viertel. Von den außergerichtlichen Kosten der Beklagten tragen die Klägerin zu 1 ein Achtel und die Klägerin zu 2 die Hälfte. Im Übrigen trägt jede Partei ihre außergerichtlichen Kosten selbst.

Von Rechts wegen

und beschlossen:

Der Streitwert für das Berufungsverfahren wird auf 1.500.000,- EUR festgesetzt.

Tatbestand:

1

Die Beklagte ist Inhaberin des unter Inanspruchnahme der Priorität u.a. zweier Voranmeldungen in Deutschland vom 17. Januar 1992 am 18. Januar 1993 angemeldeten, auch mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 621 777 (Streitpatents), das "wirkstoffenthaltende Festkörper mit einem Gerüst aus hydrophilen Makromolekülen und Verfahren zu ihrer Herstellung" betrifft und 36 Patentansprüche umfasst. Die Patentansprüche 1 und 11 lauten in der Fassung des erteilten Patents in der Verfahrenssprache Deutsch:

- "1. Verfahren zur Herstellung von wenigstens einen Wirkstoff mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit enthaltenen Pellets, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) einen Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate, in einem wässrigen oder wässrig-organischen Lösungsmittel löst,
 - b) den Wirkstoff dispergiert und
 - c) die erhaltene Mischung aus gelöstem Gerüstbildner und dispergiertem Wirkstoff in ein tiefkaltes inertes verflüssigtes Gas eintropft und so Pellets formt, und
 - d) die so geformten Pellets durch Verdampfen oder Sublimieren des Lösungsmittels auf übliche Weise trocknet.

11. Wirkstoff enthaltendes Pellet, gekennzeichnet durch eine Dispersion wenigstens eines Wirkstoffs oder Wirkstoffgemisches mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit in einer Matrix, die im wesentlichen einen Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen umfasst, welche ausgewählt wurden aus der Gruppe, bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate, sowie deren Mischungen, herstellbar durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 10."

2 Wegen der auf Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 10, der auf Patentanspruch 11 rückbezogenen Patentansprüche 12 bis 30 und der weiteren Patentansprüche 31 bis 36 wird auf die Patentschrift des Streitpatents verwiesen, wegen der Patentansprüche 31 bis 36 auch auf das angefochtene Urteil.

3 Die Klägerinnen haben geltend gemacht, dass das Streitpatent gegenüber dem von ihnen eingeführten umfangreichen Stand der Technik, insbesondere den Entgegenhaltungen 1 bis 48, nicht patentfähig sei. Weiter gingen die Patentansprüche 17 und 21 über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinaus. Die Klägerinnen haben beantragt, das Streitpatent mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig zu erklären. Die Beklagte ist der Klage entgegengetreten und hat das Streitpatent im Verfahren vor dem Bundespatentgericht in seiner erteilten Fassung verteidigt. Das Bundespatentgericht hat entsprechend dem Klageantrag erkannt und das Streitpatent mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig erklärt. Hiergegen richtet sich die Berufung der Beklagten, die das Streitpatent im Beru-

fungsverfahren mit folgendem Patentanspruch 1 mit vier hilfsweise verteidigten Fassungen (*kursiv* eingefügt) und 11 (Einfügungen gegenüber den Patentansprüchen 1 und 11 des erteilten Patents unterstrichen; Auslassungen ~~doppelt durchgestrichen~~) verteidigt, wobei die Patentansprüche 5, 9, 12, 18 und 19 ganz entfallen, die Patentansprüche 2 bis 4, 6 bis 8 und 10 auf den beschränkt verteidigten Patentanspruch 1 unmittelbar oder mittelbar rückbezogen sein, die Patentansprüche 13 bis 17 und 20 bis 30 auf den verteidigten Patentanspruch 11 rückbezogen sein und die Rückbeziehungen auf die nicht mehr verteidigten Patentansprüche in ihnen entfallen sollen, wobei sie in Patentanspruch 25 das Wort "feindispers" durch "kolloiddispers" ersetzt, sowie mit den Patentansprüchen 31 bis 36 des erteilten Patents in unveränderter Form:

- "1. Verfahren zur Herstellung von wenigstens einen Wirkstoff mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit enthaltenen Pellets, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - a) einen Gerüstbildner aus thermoreversiblen sol-gel-bildenden hydrophilen Makromolekülen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Gelatine, fraktionierte Gelatine, ~~Kollagenhydrolysate, Gelatinderivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate~~, in einem wässrigen oder wässrig-organischen Lösungsmittel löst,
 - b) den Wirkstoff ohne Auskristallisation [*entfällt in den hilfsweise verteidigten Fassungen 3 und 4*] in mikroemulgierter, nanoverkapselter oder kolloiddisperser Form homogen dispergiert und
 - c) die erhaltene Mischung aus gelöstem Gerüstbildner und dispergiertem Wirkstoff in ein tiefkaltes inertes verflüssigtes Gas *mit einer Temperatur von ca. -70°C bis -270°C*

[hilfsweise verteidigte Fassungen 2 und 4] eintropft und so *im Wege der Schockfrostung [alle hilfsweise verteidigten Fassungen]* Pellets formt, und

d) die so geformten Pellets durch Verdampfen ~~oder Sublimieren~~ des Lösungsmittels auf übliche Weise trocknet.

11. Wirkstoff enthaltendes Pellet, gekennzeichnet durch eine homogene Dispersion in mikroemulgierter, nanoverkapselter oder feindisperser Form wenigstens eines nicht auskristallisierten Wirkstoffs oder Wirkstoffgemisches mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit in einer Matrix, die im wesentlichen einen Gerüstbildner aus thermoreversiblen, sol-gel-bildenden hydrophilen Makromolekülen umfasst, welche ausgewählt wurden aus der Gruppe, bestehend aus: ~~Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinderivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate,~~ sowie deren Mischungen, herstellbar durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, 6 - 8, 10."

4 Die Klägerin zu 2 hat ihre Klage nach Eingang der Berufungsbegründungsschrift zurückgenommen. Die Klägerin zu 1 tritt dem Rechtsmittel, und zwar auch mit den hilfsweise verteidigten Anspruchssätzen, entgegen.

5 Im Auftrag des Senats hat Professor Dr. R. S.

ein schriftliches Gutachten erstattet, das er in der mündlichen Verhandlung erläutert und ergänzt hat. Die Beklagte hat ein schriftliches Gutachten von Dr. F. S. vorgelegt.

Entscheidungsgründe:

- 6 Das zulässige Rechtsmittel der Beklagten hat nur insoweit Erfolg, als es unter Abänderung des angefochtenen Urteils zur Abweisung der Klage führt, soweit sich diese gegen Patentanspruch 1 in seiner von der Beklagten in der dritter Linie hilfsweise verteidigten Fassung und die auf diesen Patentanspruch in der genannten Fassung rückbezogenen Patentansprüche 2, 3, 4, 6, 7, 8 und 10 richtet; im Übrigen bleibt es bei der vom Patentgericht ausgesprochenen Nichtigkeitsklärung.
- 7 I. 1. Das Streitpatent betrifft Pellets, d.h. abgerundete Granulatteilchen, aus hydrophilen Makromolekülen mit Wirkstoffen und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch akzeptablen Gerüst- und Hilfsstoffen, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Dabei wird der Wirkstoff in einer Matrix gelöst, suspendiert oder emulgiert (dispergiert), wobei nach der im Berufungsverfahren nur noch verteidigten Fassung des Streitpatents die Dispersion eine homogene ist und in kolloiddisperser Form vorliegt, was zur Überzeugung des Senats auch die Anspruchsalternativen mikroemulgiert und nanoverkapselt umfasst (vgl. für Nano-sole die Beschr. S. 8 Z. 42). Die Herstellung solcher Pellets ist für die perorale Verabreichung von Arzneiformen von Bedeutung. Pellets verteilen sich dabei gleichmäßig im Gastrointestinaltrakt, weisen auf Grund ihrer geringen Größe eine kurze Verweildauer im Magen auf, lösen sich im Gastrointestinaltrakt schnell auf und ermöglichen eine gezielte Dosierung (vgl. Streitpatent, Beschr. S. 1 Z. 10 - 19).
- 8 2. Durch das Streitpatent sollen derartige Pellets (Patentansprüche 11 bis 30; in der Beschreibung noch als "Festkörper" bezeichnet) sowie herstellungstechnisch günstige Verfahren zu ihrer Herstellung (Patentansprüche 1 bis

10) sowie Mischungen zur Verfügung gestellt werden, wobei die Bioverfügbarkeit (wie die mündliche Verhandlung ergeben hat, im Sinn einer schnellen Resorption), Dosierung und Verträglichkeit der mit ihnen zur Verfügung gestellten Arzneimittel verbessert und deren Lagerfähigkeit erhöht werden. Dies soll insbesondere bei Arzneimitteln für die orale bzw. perorale Applikation von Dihydropyridinderivaten wie Nifedipin der Fall sein, wobei eine schnelle Arzneistofffreisetzung erfolgen soll (vgl. Beschr. S. 4 Z. 3 - 10).

9

3. a) Hierzu beansprucht Patentanspruch 1 des Streitpatents in seinen im Berufungsverfahren verteidigten Fassungen Schutz für ein Verfahren zur Herstellung von wenigstens einen Wirkstoff enthaltenden Pellets, bei dem

- (1) ein Gerüstbildner aus thermoreversiblen sol-gel-bildenden hydrophilen Makromolekülen in einem wässrigen oder wässrig-organischen Lösungsmittel gelöst wird,
 - (1.1) wobei der Gerüstbildner Gelatine oder fraktionierte Gelatine ist,
 - (2) der in vivo schlecht resorbierbare Wirkstoff dispergiert wird
 - (2.1) homogen
nur nach der Fassung nach Hauptantrag und nach den hilfsweise in erster und zweiter Linie verteidigten Fassungen:
 - (2.2) ohne Auskristallisation
 - (2.3) in mikroemulgierter, nanoverkapselter oder kolloiddisperser Form,
 - (3) eine Mischung aus dem gelösten Gerüstbildner und dem dispergierten Wirkstoff erhalten wird,
 - (4) die Mischung in ein tiefkaltes, inertes verflüssigtes Gas eingetropt wird,
 - (5) wodurch sich Pellets formen

- [(5.1) *nach den hilfsweise verteidigten Fassungen 1 bis 4: im Wege des Schockfrostens - weiter nach den hilfsweise verteidigten Fassungen 2 und 4: bei einer Temperatur von ca. -70°C bis -270°C]* und
- (6) die Pellets durch Verdampfen des Lösungsmittels auf übliche Weise getrocknet werden.

10 b) Entsprechend beansprucht Patentanspruch 11 des Streitpatents in seiner verteidigten Fassung ein Pellet, das

- (1') enthält
- (1.1') eine homogene Dispersion
- (1.1.1') in mikroemulgierter, nanoverkapselter oder kolloiddisperser Form wenigstens eines nicht auskristallisierenden Wirkstoffs oder Wirkstoffgemisches
- (1.1.1.1') mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit
- (1.2') in einer Matrix,
- (1.2.1') die im Wesentlichen einen Gerüstbildner aus thermoreversiblen, sol-gel-bildenden hydrophilen Makromolekülen umfasst
- (1.2.1.1') wie Gelatine, fraktionierte Gelatine, sowie deren Mischungen
- (2') und herstellbar ist durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, 6 - 8, 10 (siehe die Verfahrensmerkmale nach Patentanspruch 1 unter a).

11 4. a) Dass im Berufungsverfahren nur noch Schutz für Gerüstbildner aus thermoreversiblen sol-gel-bildenden hydrophilen Makromolekülen begehrt wird, soll Einfluss auf das Trocknungsverfahren (Merkmal 6) haben, da dadurch eine

konventionelle Trocknung erfolgen könne (Berufungsbegründung S. 5/6). Demzufolge wird das Schutzbegehren in Patentanspruch 1 in allen seinen verteidigten Fassungen auch nicht mehr auf Lyophilisations- (Gefriertrocknungs-)verfahren gerichtet; dies kommt im Wegfall der Worte "oder Sublimieren" eindeutig zum Ausdruck. Die sol-gel-bildenden Substanzen sind in Solform tropffähig und bilden nach der Kryopelletierung (Merkmal 4) und dem Auftauen ein Gel aus, das nach der Trocknung stabil sein soll (Beschr. S. 11 Z. 53 - 55; Verfahrensvariante B). Die Stabilität ist dabei allerdings lediglich eine Eigenschaft, die durch das beanspruchte Verfahren erreichbar sein soll, und, wie die Erörterung mit dem gerichtlichen Sachverständigen in der mündlichen Verhandlung zur Überzeugung des Senats ergeben hat, nicht notwendige Folge der nach einem beliebigen Verdampfungs- (und nicht Sublimations-)verfahren durchzuführenden Trocknung.

12

b) Der Gerüstbildner Gelatine ist ein aus kollagenhaltigem Material gewonnenes Skleroprotein (Beschr. S. 5 Z. 42). Es besteht aus langkettigen hydrophilen Makromolekülen, die sich bei höherer Temperatur in Wasser nur relativ wenig aneinander anlagern; sie sind deshalb gelöst, was als Sol bezeichnet wird. Eine Hydrolyse, d.h. die Spaltung durch Reaktion mit Wasser, ist dabei nicht vorgesehen; sie wird durch die Charakterisierung als sol-gel-bildend auch ausgeschlossen. Bei Temperaturerniedrigung werden die Moleküle miteinander verdrillt und formen dadurch ein mehr oder weniger elastisches Gel, dessen Festigkeit durch ein normiertes Verfahren ("Bloom-Wert") bestimmt wird. Die Thermoreversibilität bedeutet, dass durch Veränderung der Temperatur das Gel vom festen in den flüssigen Zustand versetzt werden und dies auch wieder umgekehrt werden kann. Bei Erwärmen über eine Temperatur von etwa 40°C löst sich, wie auch der gerichtliche Sachverständige angegeben hat, das Gel wieder in ein Sol auf.

- 13 Fraktionierte Gelatine wird durch spezielle Herstellungstechniken wie Ultrafiltration aus herkömmlicher Gelatine gewonnen (Beschr. S. 5 Z. 57 - S. 6 Z. 2). Auch diese Techniken führen zu einer sol-gel-bildenden Gerüstmatrix (Beschr. S. 6 Z. 38 - 40).
- 14 c) Der Wirkstoff soll nach den Angaben in der Beschreibung (S. 1 Z. 6 - 7) vorzugsweise ein Dihydropyridinderivat wie Nifedipin ($C_{17}H_{18}N_2O_6$, Handelsname: u.a. A. [®]), Nitrendipin ($C_{18}H_{20}N_2O_6$, Handelsname: u.a. B. [®]) oder Nisoldipin, d.h. ein Calciumantagonist (Calciumkanalblocker), sein. Anspruchsgemäß kommen daneben jedenfalls alle Wirkstoffe in Betracht, die nicht notwendig auskristallisieren und in vivo schlecht resorbierbar sind.
- 15 d) Pellets als Formkörper dienen in der pharmazeutischen Industrie hauptsächlich als Zwischenprodukte zur Tablettierung. Sie können als "multiple-unit"-Arzneiform verwendet, z.B. in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden (Beschr. S. 1 Z. 8 - 12).
- 16 e) Die Formulierung soll auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs abgestimmt sein, wobei ölige Substanzen in mikroemulgierter Form (d.h. als stabilisiertes Flüssigkeitsgemisch aus zwei normalerweise nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten) und feste Wirkstoffe kolloiddispers (d.h. als Teilchen in einer Größe zwischen einem Nanometer (nm; 10^{-9} m) und einem Mikrometer (μm ; 10^{-6} m)) verteilt oder nanoverkapselt (d.h. mit einer Schicht aus Hilfsstoffen umhüllt mit einer Größe von 10 nm bis einigen Hundert Nanometern) sein sollen.
- 17 f) Das Inertgas ist nach allen Ausführungsbeispielen des Streitpatents flüssiger Stickstoff; dieser wird in der Beschreibung (S. 5 Z. 24) als inertes Medium auch ausdrücklich genannt. Dies entspricht der leichten Verfügbarkeit von

(molekularem) Stickstoff (N₂), der zu fast 80% an der atmosphärischen Luft Anteil hat. Nach der weiten Formulierung in Patentanspruch 1 sind allerdings auch die Gase der Edelgasreihe, z.B. Argon, erfasst. Daneben kommen auch andere, sich gegenüber der Mischung inert verhaltende Gase wie Halogenkohlenwasserstoffe in Betracht.

18 II. 1. Die Patentinhaberin verteidigt das Streitpatent nur in der in dritter (und vierter) Linie hilfsweise verteidigten Fassung seines Patentanspruchs 1 in zulässiger Weise. Dass nämlich der Wirkstoff ohne Auskristallisierung dispergiert werden soll, ist im Streitpatent wie auch in den insoweit übereinstimmenden Anmeldeunterlagen (WO-Dokument PCT/DE93/00038 = WO 93/13757, K3) nicht offenbart und kann damit nicht in diesen Patentanspruch aufgenommen werden, wie dies nach dem Hauptantrag und den ersten beiden hilfsweisen Verteidigungslinien aber geschehen soll. Dort ist nämlich nur ausgeführt (Streitpatent, Beschr. S. 9 Z. 39 - 49; S. 10 Z. 31 - 35), dass infolge des Gefrierens gelöster Arzneistoff nicht mehr auskristallisieren kann. Eine Angabe, dass eine Auskristallisierung schon bei der Dispergierung nicht erfolgt, findet sich dagegen nicht. Dieser Mangel haftet dem in dritter Linie verteidigten Patentanspruch 1 des Streitpatents allerdings nicht an, denn dort ist, wie offenbart, die Unmöglichkeit des Auskristallisierens auf die Phase des Schockgefrierens bezogen.

19 2. Im Übrigen sind die Einschränkungen, die die Beklagte vorgenommen hat, in den ursprünglichen Unterlagen als zur Erfindung gehörend offenbart und führen nicht zu einer Schutzbereichserweiterung oder zur Erstreckung des Schutzes auf von ihm bisher nicht erfasste Gegenstände (ein "Aliud"). Der Gegenstand des Streitpatents in seiner in dritter Linie hilfsweise verteidigten Fassung geht auch nicht im Sinn des Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. b EPÜ über den Inhalt der Patentanmeldung in ihrer ursprüng-

lich eingereichten Fassung hinaus; durch die vorgenommene Änderung würde insoweit kein Nichtigkeitsgrund geschaffen.

20 a) Die Dispersion des Wirkstoffs in Form einer Mikroemulsion und von Nanokapseln wird in den ursprünglich eingereichten Patentansprüchen 17 und 18 angesprochen (vgl. auch Beschr. S. 23 erster Abs.; S. 35 Z. 25: Mikro- und Nanoverkapselung). Die Patentansprüche 34 und 47 nennen ebenfalls diese Formen. Die kolloide Dispersion ist jedenfalls dem Beispiel 8 zu entnehmen, nach dem das mikronisierte Ibuprofen in der Gelatinelösung homogen dispergiert wird (PCT-Anmeldung S. 51 Z. 8/9). Gleiches gilt für Flurbiprofen in Beispiel 9 (PCT-Anmeldung S. 52 Z. 14/15); beide Angaben finden sich auch in der Beschreibung des erteilten Streitpatents (S. 18 Z. 26/27; S. 19 Z. 1/2).

21 b) Dass das Streitpatent ein Verfahren zur Herstellung von wenigstens einen Wirkstoff mit in vivo schlechter Resorbierbarkeit enthaltenden Pellets betrifft, geht aus den ursprünglichen Unterlagen mit hinreichender Deutlichkeit hervor. Auf S. 12 Z. 6 - 9 der PCT-Anmeldung heißt es: "Herkömmliche feste Arzneiformen können je nach Art der verwendeten Hilfsstoffe und dem angewendeten Herstellungsverfahren die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen erheblich herabsetzen." Weiter ist davon die Rede (S. 12 Z. 20 - 22), dass bei hydrophoben oder schwerlöslichen Arzneistoffen Resorption bzw. Bioverfügbarkeit verbessert werden, und dass (S. 12 Z. 26 - S. 13 Z. 2), bei Arzneistoffen, die unter herkömmlichen Bedingungen als schlecht resorbierbar bzw. problematisch bioverfügbar gälten, eine bestimmte Bioverfügbarkeitssteigerung erzielt werden könne und das Vorliegen einer erfindungsgemäßen Zubereitung zu einer stark erhöhten Resorption der Arzneimitteldosis führe. Das ist insgesamt nur eine andere Umschreibung für den nunmehr im Streitpatent angesprochenen Sachverhalt, dass der Wirkstoff in vivo schlecht resorbierbar ist. Die "problemati-

sche[r] Bioverfügbarkeit" ist noch mehrmals in der Beschreibung (S. 22 Z. 22; S. 23 Z. 35/36; S. 40 Z. 26/27) angesprochen.

22 III. 1. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 des Streitpatents in seiner in dritter Linie hilfsweise verteidigten Fassung ist neu (Art. 54 EPÜ), was auch von der Klägerin nicht ernsthaft in Zweifel gezogen wird. Die Würdigung des Stands der Technik ergibt nicht, dass der Gegenstand des Patentanspruchs 1 in der genannten Fassung für den Fachmann, einen pharmazeutischen Technologen (Galeniker) mit akademischer Ausbildung auf dem Gebiet der Pharmatechnik, Pharmazie, Verfahrenstechnik oder Chemie mit ausreichender beruflicher Erfahrung, nach seinem Fachwissen und Fachkönnen nahegelegen hätte (Art. 56 EPÜ).

23 2. a) Die Veröffentlichung der europäischen Patentanmeldung 81 913 (John Wyeth & Brother Ltd., Anlage K5) beschreibt ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Gefrieren eines flüssigen Mediums, mit dem u.a. kugelförmige gefrorene Teilchen erhalten werden sollen. Dabei wird das flüssige Medium in Form von Tröpfchen unterhalb der Oberfläche einer mit dem flüssigen Medium nicht mischbaren oder in Bezug auf dieses inerten Kühlflüssigkeit eingebracht, wobei die Kühlflüssigkeit dichter ist als das flüssige Medium und die aus diesem resultierenden gefrorenen Teilchen (Beschr. S. 3 Z. 1 - 15; deutsche Übersetzung der zugehörigen europäischen Patentschrift in der Veröffentlichung des Österreichischen Patentamts E 14 047 S. 2 Z. 23 - 32). Das Verfahren wird als besonders geeignet zum Gefrieren wässriger Lösungen oder Suspensionen bezeichnet, die anschließend gefriergetrocknet werden (Beschr. S. 3 Z. 17 - 20; Übersetzung S. 2 Z. 40 - 42). Die Zusammensetzungen, die gefroren werden, können einen vorherbestimmten Anteil einer Chemikalie wie eine pharmazeutische Substanz enthalten (Beschr. S. 4 Z. 17 - 19; Übersetzung S. 3 Z. 3 - 5). Einen Hinweis darauf, dass der Wirkstoff in kolloiddisperser Form

vorliegen soll, ist in der Entgegenhaltung schon nicht vorhanden. Als Trägermaterial kommt insbesondere partiell hydrolysierte Gelatine in Betracht, während die Verwendung von Gelatine allgemein und damit auch in ihrer sol-gelbildenden Form allenfalls ganz am Rand angesprochen wird (Beschr. S. 5 Z. 16 - S. 6 Z. 8; Übersetzung S. 3 Z. 22 - 36). Lösungsmittel ist vorzugsweise Wasser, dem Co-Lösungsmittel beigegeben werden können (Beschr. S. 6 Z. 23 - 25; Übersetzung S. 3 Z. 46 - 48). Dies erklärt sich damit, wie der gerichtliche Sachverständige überzeugend erläutert hat, dass partiell hydrolysierte Gelatine für das spätere Gefriertrocknen besonders geeignet ist. Das Gefrieren erfolgt vorzugsweise in einer Säule von Kühlflüssigkeit, in die die Zusammensetzung nahe der Basis als flüssiger Tropfen eingebracht wird, aufschwimmt und dabei gefriert (Beschr. S. 7 Z. 1 - 15; Übersetzung S. 3 Z. 51 - S. 4 Z. 8). Als geeignete Kühlflüssigkeiten werden "trichloroethane" (Trichlorethan; Summenformel: C_2HCl_3), "trichloroethylene" (Trichlorethen; Summenformel: $C_2H_3Cl_3$), "dichloromethane" (Dichlormethan; Summenformel: CH_2Cl_2), "diethyl ether" (Diethylether; Summenformel: $C_4H_{10}O$) und "fluorotrichloromethane" (Trichlorfluormethan; Summenformel: CCl_3F) genannt (Beschr. S. 7 Z. 23 - 25; Übersetzung S. 4 Z. 13 - 15).

24

Die Veröffentlichung der europäischen Patentanmeldung offenbart damit zwar den Gerüstbildner Gelatine, leitet aber letztlich nur zu der in der verteidigten Fassung des Streitpatents nicht mehr beanspruchten partiell hydrolysierten Gelatine hin. Zur Trocknung bedient sich die Entgegenhaltung der Methode der Gefriertrocknung (Lyophilisation), die das Streitpatent in seiner verteidigten Fassung ausschließt. Damit müsste der Fachmann, um von dieser Entgegenhaltung zu dem Verfahren zu kommen, das im Streitpatent noch beansprucht wird, zunächst Anlass sehen, das Verfahren sowohl hinsichtlich des Gerüstbildners als auch hinsichtlich des Trocknungsverfahrens abzuändern. Warum er dazu Veranlassung haben sollte, ist für den Senat nicht ersichtlich. Die Verwendung

teilweise hydrolysiertes Gelatine und die Gefriertrocknung sind ersichtlich gut aufeinander abgestimmte Verfahrensschritte, die zu einem günstigen Verfahrensergebnis führen. Die Schritte, sowohl von der Gefriertrocknung abzusehen und sol-gel-bildende Gelatine einzusetzen, mögen deshalb zwar in Kenntnis des Streitpatents als einfach und auch als Vereinfachungen des Verfahrensablaufs erscheinen, können aus der Sicht zum Prioritätszeitpunkt aber nicht ohne Weiteres als naheliegend beurteilt werden. Dass der Fachmann in anderen Bereichen, etwa bei der Auswahl des Inertgases, Anlass gehabt haben mag, Änderungen an dem Verfahren vorzunehmen, führt nicht in naheliegender Weise zu der in Patentanspruch 1 noch verteidigten, eingeschränkten Lehre.

25

b) Die weiteren Entgegenhaltungen liegen weiter ab und können die Schutzfähigkeit des verteidigten Patentanspruchs 1 weder für sich noch in ihrer Zusammenschau in Frage stellen. So beschreibt die deutsche Offenlegungsschrift 37 11 169 (Messer Griesheim GmbH; Anlage K11) zwar das Einbringen von Tropfen einer wirkstoffhaltigen Lösung (Eiweißlösung, Vitaminlösung, Impfseren, Beschr. Sp. 1 Z. 49/50) in ein tiefkaltes Kühlmittel wie flüssigen Stickstoff zur Pelletbildung. Die übrigen Merkmale des verteidigten Patentanspruchs 1 werden aber nicht gelehrt. Die US-Patentschrift 3 162 019 (Anlage K12), die auf eine Anmeldung im Jahr 1962 zurückgeht, beschreibt ein Verfahren, bei dem durch flüssigen Stickstoff gefrorene Partikel (Pellets) so schnell hergestellt werden, dass sich keine Wasserkristalle bilden. Über die Materialien, aus denen die Partikel gebildet sind, werden keine näheren Angaben gemacht, genannt wird jedoch Kaffeeextrakt (Beschr. Sp. 3 Z. 2). Die Tröpfchen werden in ein Niedertemperatur-Flüssigkeitsbad (22) in einem isolierten Tank, der mit einer sehr kalten Flüssigkeit gefüllt ist, eingeführt (Beschr. Sp. 3 Z. 29/30, 39 - 42) und dabei gefroren (Beschr. Sp. 3 Z. 60 - 63). Als Niedertemperaturflüssigkeit wird wie beim Streitpatent in erster Linie flüssiger Stickstoff verwendet (Beschr. Sp. 3 Z. 64 - 67). Dies führt dazu, dass die Materialportion sehr

schnell gefriert (Beschr. Sp. 3 Z. 73 - Sp. 4 Z. 5; Merkmal 4). Das gefrorene Pellet wird aufgefangen und für die anschließende Behandlung bereitgestellt (Beschr. Sp. 4 Z. 33 - 37) und anschließend erfolgt eine Gasentfernung. Die übrigen Merkmale des verteidigten Patentanspruchs 1 des Streitpatents werden nicht offenbart. Die Veröffentlichung der britischen Patentanmeldung 927 218 (Fisher/Wilson, Anlage K8) beschreibt die Verfestigung eines wässrigen Sols, das aus Gelatine (Patentanspruch 14) in wässriger Lösung als Träger für einen pharmazeutischen Wirkstoff (Beschr. S. 1 Z. 34 - 40 und S. 2 Z. 14 - 20) bestehen (Beschr. S. 2 Z. 51 - 55) und das mit in Wasser gelöstem pharmazeutischem Material gemischt werden kann (Patentanspruch 13), und in ein mit ihm nicht mischbares flüssiges Kältemittel, z.B. ein kaltes Öl (Mineralöl; Beschr. S. 2 Z. 55), gegeben wird (Beschr. S. 2 Z. 21 - 39), zu pharmazeutischen Perlen ("pharmaceutical beads"). Das Kältemittel wird anschließend abgewaschen und die Perlen werden getrocknet (Beschr. S. 2 Z. 69 - 74). Die Perlen entsprechen zwar in ihrer Struktur den Pellets des Streitpatents. Das hier beschriebene Verfahren unterscheidet sich von dem nach dem verteidigten Patentanspruch 1 des Streitpatents aber insbesondere dadurch, dass als Kältemittel kein tiefkaltes Inertgas benutzt wird. Zudem hat der gerichtliche Sachverständige plausibel ausgeführt, dass den Fachmann die Verwendung eines kalten Öls, das anhaften werde und aufwändig entfernt werden müsse, von einem Rückgriff auf diese Lehre abhalten werde.

26 3. Mit dem so verteidigten Patentanspruch 1 haben auch die auf ihn rückbezogenen, noch verteidigten Patentansprüche 2 bis 4 und 6 bis 8 in Rückbeziehung auf diesen Bestand.

27 IV. 1. Dagegen erweist sich Patentanspruch 11 auch in seiner gegenüber dem erteilten Patent eingeschränkten Fassung nicht als bestandsfähig, da er gegenüber der Lehre, die die Veröffentlichung der europäischen Patentan-

meldung 65 193 (BASF AG, Anlage K1) sowie der mit dieser Veröffentlichung weitgehend korrespondierende Beitrag von Dieter Horn, Preparation and Characterization of Mikrodisperse Bioavailable Carotenoid Hydrosols (Herstellung und Charakterisierung von mikrodispersen bioverfügbaren Carotinoidhydrosolen) in: "Die Angewandte Makromolekulare Chemie" 166/167 (1989), S. 139 - 153 (Anlage K19) dem Fachmann geben, nicht zu neuen Erzeugnissen führt. Dass das Verfahren nach dem erfolgreich eingeschränkt verteidigten Patentanspruch 1 zu den in Patentanspruch 11 unter Schutz gestellten Pellets führen kann, begründet für sich die Schutzzfähigkeit der Pellets nicht, weil ein schutzfähiges Herstellungsverfahren, das zu einem bekannten Erzeugnis führt, die Schutzzfähigkeit des Erzeugnisses nicht an sich, sondern allenfalls nach § 9 Satz 2 Nr. 3 PatG im Weg des durch das geschützte Verfahren vermittelten Schutzes für das Verfahrenserzeugnis begründen, nicht aber zur Rechtsbeständigkeit des angegriffenen Erzeugnispatents führen kann.

28

a) Die Sachmerkmale der Merkmalsgruppe (1') des verteidigten Patentanspruchs 11 sind allesamt schon bei den Carotinoidpräparaten nach der Veröffentlichung der europäischen Patentanmeldung 65 193 (Anlage K1) verwirklicht. Eine kontinuierliche Mischung, die notwendig zu einer homogenen kolloid-dispersen Lösung führt, ist z.B. im Beispiel 3 dieser europäischen Patentanmeldung (S. 13 Z. 8) ausdrücklich beschrieben. Die kolloid-disperse Lösung ist auf S. 4 Z. 15 der Beschreibung und in verschiedenen Ausführungsbeispielen ausdrücklich angesprochen. Ob es zu einer Auskristallisation kommen kann, hängt nach der überzeugenden Darstellung des gerichtlichen Sachverständigen, die sich der Senat zu eigen macht, einmal von gewählten Trocknungsverfahren und zum anderen von der Verfahrensführung bei diesem Verfahren ab. Damit ist es nach diesem Vorbild möglich, eine Auskristallisation zu erreichen, auch wenn die Trocknung hier vorzugsweise durch Sprühtrocknung erfolgen soll (Anlage K1, Beschr. S. 7 Z. 29 - 31), so dass nach den Ausführungen des

gerichtlichen Sachverständigen im Regelfall nicht mit einem Auskristallisieren zu rechnen ist. Dass es sich bei den in Anlage 1 genannten Wirkstoffen Carotinoide und Retinoide um solche handelt, die im Sinn des Streitpatents eine in vivo schlechte Resorbierbarkeit aufweisen, folgt schon daraus, dass β -Carotin und Retinol in der Beschreibung des Streitpatents ausdrücklich als "im Falle der Erfindung geeignete[r] Arzneistoffe" benannt werden (Beschr. S. 12 Z. 43, S. 13 Z. 39/40). β -Carotin wird in Anlage K1 als besonders bevorzugt benannt (Anlage K1, Beschr. S. 5 Z. 16). Die Teilchengröße liegt hier bei weniger als 0,5 Mikrometern (500 nm) oder sogar unter 300 nm und damit in dem Bereich, den auch das Streitpatent beansprucht (Anlage K1, Patentansprüche 1 und 6). Als quellbares Kolloid wird auch hier Gelatine benannt (Anlage K1, Beschr. S. 5 Z. 33), die je nach Wahl gelartig erstarren kann (Anlage K1, Beschr. S. 7 Z. 19 - 21).

29 Auch die Anlage K19 beschreibt die Überführung des grobkristallinen Ausgangsmaterials von Carotinoiden (u.a. β -Carotin) in einen mikrodispersen Zustand, die Überführung in ein kolloidales Hydrosol, die Herstellung eines vorübergehenden Hochtemperatursoluzustands des Carotinoids in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel verbunden mit anschließender schneller wässriger Fällung in Anwesenheit eines stabilisierenden Polymerkolloids, und nimmt damit die Sachmerkmale des verteidigten Patentanspruchs 11 ebenfalls vorweg.

30 b) Wie der gerichtliche Sachverständige zur Überzeugung des Senats ausgeführt hat, führen die Verfahrensschritte nach den Verfahrensansprüchen nicht dazu, dass die durch sie erhaltenen Pellets besondere, sie in unterscheidbarer Weise von den Präparaten nach Anlage K1 abgrenzende Merkmale aufweisen. Insbesondere folgt der Senat der Bekundung des gerichtlichen Sachverständigen, dass der Endzustand des Pellets sowohl von der Ausgestal-

tung der Matrix wie von der Trocknung abhängt. Da hier über den Ausschluss der Gefriertrocknung hinaus aber keine verbindlichen Vorgaben gemacht werden, kann das geschützte Verfahren auch nicht zu besonderen Sacheigenschaften führen. Auch die Beklagte hat nicht dargetan, welche konkreten, über das Merkmal 1' hinausgehenden Sacheigenschaften den beanspruchten Pellets durch das Verfahren nach Patentanspruch 1 aufgeprägt werden sollen.

- 31 2. Hinsichtlich der unmittelbar oder mittelbar auf Patentanspruch 11 rückbezogenen Unteransprüche, Verwendungsansprüche und Mittelansprüche 12 bis 36 sind Gesichtspunkte, die dazu führen könnten, dass diese anders als Patentanspruch 11 allein oder in Verbindung mit Patentanspruch 11 einen erfinderischen Gehalt aufweisen könnten, nicht ersichtlich geworden; die Beklagte hat diesbezüglich auch nichts geltend gemacht. Damit ist der Senat davon überzeugt, dass sie das Schicksal des verteidigten Patentanspruchs 11 zu teilen haben.

32

V. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 Satz 2 PatG i.V.m. §§ 91, 92, 97, 100 Abs. 1, 269 Abs. 4 Satz 2 ZPO (vgl. BGH, Urt. v. 14.7.1981 - VI ZR 35/79, MDR 1981, 928). Der Senat hat dabei zugrunde gelegt, dass der Anteil, zu dem das Streitpatent im Nichtigkeitsverfahren Bestand hat, mit etwa einem Viertel angenommen werden kann.

Scharen

Keukenschrijver

Mühlens

Meier-Beck

Asendorf

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 14.10.2003 - 3 Ni 11/02 (EU) -