



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 9/04

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 6. Mai 2008 durch den Vorsitzenden Richter Dr. Melullis und die Richter Scharen, Keukenschrijver, Asendorf und Gröning

für Recht erkannt:

Auf die Berufung der Klägerin und unter Zurückweisung der Berufung der Beklagten wird das Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts vom 15. Oktober 2003 teilweise abgeändert.

Das europäische Patent 0 615 445 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig erklärt.

Die Kosten des Rechtsstreits hat die Beklagte zu tragen.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

- 1 Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 4. Dezember 1992 unter Inanspruchnahme der Priorität der deutschen Patentanmeldungen 41 40 195, 41 40 177 und 41 40 178 jeweils vom 5. Dezember 1991 als internationale Patentanmeldung angemeldeten und mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patentes 0 615 445 B1 (Streitpatent), das ein pharmazeutisch applizierbares Nanosol sowie Verfahren zu

seiner Herstellung betrifft und 52 Patentansprüche umfasst, von denen der Verfahrensanspruch 1, der Erzeugnisanspruch 25 sowie die Arzneimittelansprüche 40 und 41 in der erteilten Fassung wie folgt lauten:

- "1. Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von in Wasser schwerlöslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - a) eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, dass ihr (sein) IEP mit dem Ladungszustand der Partikel der anorganischen und/oder organischen Verbindung so abgestimmt ist, dass die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat bei einem bestimmten pH-Wert mit der ungelösten anorganischen und/oder organischen Verbindung(en) zu Ladungsneutralität führt,
 - b) die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat in die wässrige Solform überführt,
 - c) den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat auf einen solchen Wert einstellt, dass die sich bildenden Nanopartikel der anorganischen und/oder organischen Verbindung nahezu oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und
 - d) vor oder nach Stufe c) die anorganische und/oder organische Verbindung in dem wässrigen Sol von Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat löst oder eine Lösung der anorganischen und/oder organischen Verbindung mit dem wässrigen Gelatinesol vereinigt.

25. Nanosol von in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen oder Gemischen von anorganischen und/oder organischen Verbindungen mit Gelatine, gekennzeichnet durch
- a) eine innere Phase aus der oder den anorganischen und/oder organischen Verbindung(en), die eine Teilchengröße von 10 - 800 nm aufweist (aufweisen) und eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt (besitzen),
 - b) eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) positiv oder negativ geladen ist,
 - c) einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase.
40. Akut-Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, enthaltend Glibenclamid neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass das Glibenclamid in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols nach einem der Ansprüche 29 - 39 vorliegt.
41. Akut-Arzneimittel zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen, enthaltend ein 3-Indolylessigsäurederivat neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass das 3-Indolylessigsäurederivat in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols nach einem der Ansprüche 29 - 39 vorliegt."

Wegen der weiteren Schutzansprüche wird auf die Patentschrift verwiesen.

2 Die Klägerin hat geltend gemacht, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 39 nicht neu seien, die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 52 nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhten und der Gegenstand des Patentanspruchs 25 nicht ausführbar sei. Ferner hat sie geltend gemacht, die Gegenstände der Patentansprüche 25, 26, 30, 31, 33 und 39 seien aufgrund offenkundiger Vorbenutzung nicht mehr neu.

3 Die Klägerin hat beantragt,

das europäische Patent 0 615 445 in vollem Umfang mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

4 Die Beklagte hat beantragt,

die Klage abzuweisen.

5 Hilfsweise hat sie das Streitpatent gemäß den in der mündlichen Verhandlung vor dem Bundespatentgericht überreichten Hilfsanträgen 1 und 2 verteidigt.

6 Das Bundespatentgericht hat das Streitpatent im Umfang der Patentansprüche 25 bis 52 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt und die Klage im Übrigen abgewiesen.

7 Gegen dieses Urteil haben beide Parteien Berufung eingelegt.

8

Die Klägerin beantragt,

das Urteil des Bundespatentgerichts teilweise abzuändern, das Streitpatent auch bezüglich der Patentansprüche 1 bis 24 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären

und die Berufung der Beklagten zurückzuweisen.

9

Die Beklagte verteidigt mit ihrer Berufung das Streitpatent in den Patentansprüchen 25 bis 52 in folgender Fassung (Hinzufügungen sind durch Unterstreichung, Streichungen sind als "(gestrichen:...)" kenntlich gemacht):

"25. Nanosol von in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen oder Gemischen von anorganischen und/oder organischen Verbindungen mit Gelatine, gekennzeichnet durch

- a) eine innere Phase aus der oder den anorganischen und/oder organischen Verbindung(en), die eine Teilchengröße von 10 - 800 nm aufweist (aufweisen) und eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt (besitzen),
- b) eine äußere Phase aus Gelatine, (gestrichen: einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat,) welche (gestrichen: s) positiv oder negativ geladen ist,
- c) einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase.

26. Nanosol nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische(n) und/oder organische(n) Verbindung(en) eine

Partikelgrößenverteilung unterhalb 400 nm, insbesondere 1 - 100 nm aufweist (aufweisen).

27. Nanosol nach Anspruch 25 und/oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß bei positiv geladenen Teilchen die Gelatine eine negative Ladung oberhalb einem pH-Wert von 3,5 in wäßriger Lösung aufweist.
28. Nanosol nach einem der Ansprüche 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß bei negativ geladenen Teilchen die Gelatine eine positive Ladung unterhalb von einem pH-Wert von 9,5 in wäßriger Lösung aufweist.
29. Nanosol nach einem der Ansprüche 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische und/oder organische Verbindung ein in Wasser schwer löslicher Arzneistoff und das Nanosol pharmazeutisch applizierbar ist.
30. Nanosol nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegt.
31. Nanosol nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.
32. Nanosol nach einem der Ansprüche 25 bis 31, gekennzeichnet durch eine äußere Phase, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1 insbesondere 5:1 bis 30:1 enthält.

33. Nanosol nach einem der Ansprüche 29 bis 32 dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff eine Löslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur von kleiner als 5 g/l, insbesondere kleiner als 1 g/l aufweist.
34. Nanosol nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine Tablette ist, die den Arzneistoff schnell freisetzt.
35. Nanosol nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine Tablette ist, die den Arzneistoff langsam freisetzt.
36. Nanosol nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine feste, pulverförmige, in Hartgelatine kapseln abgefüllte Nanodispersion darstellt.
37. Nanosol nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine halbfeste Arzneiform darstellt.
38. Nanosol nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine parenterale Arzneiform darstellt.
39. Nanosol nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch applizierbare Form eine bioadhäsive Arzneiform darstellt.

40. Akut-Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, enthaltend Glibenclamid neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das Glibenclamid in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols nach einem der Ansprüche 29 - 39 vorliegt.
41. Akut-Arzneimittel zur Behandlung von rheumatischen und/oder entzündlichen Erkrankungen, enthaltend ein 3-Indolylessigsäurederivat neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols nach einem der Ansprüche 29 - 39 vorliegt.
42. Arzneimittel nach Anspruch 40 und/oder 41, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb von 10^5 D und Bloomwerte von größer 0 - 240 aufweist.
43. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Bloomwert von größer 0 - 170 aufweist.
44. Arzneimittel nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Peptidanteil von 50 - 90% aufweist.
45. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 44, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 10^4 - $9,5 \times 10^4$ D aufweist.

46. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Gelatine zu Wirkstoff 1:1 bis 200:1 ist.
47. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform ein schnell auflösendes Pulver oder Granulat ist.
48. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß es teilweise als Akutform, teilweise als Retardform vorliegt.
49. Arzneimittel nach Anspruch 41 und/oder 48, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat Indometacin ist.
50. Arzneimittel nach Anspruch 41 und/oder 48, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-Indolylessigsäurederivat Acemetacin ist.
51. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine einen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren unterhalb von 20% aufweist.
52. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 40 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine Hartgelatine kapsel mit schnell auflösendem Pulver und langsam auflösender Tablette ist."

Hilfsweise verteidigt sie Patentanspruch 25 in folgender Fassung:

- "25. Nanosol von in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen oder Gemischen von anorganischen und/oder organischen Verbindungen mit Gelatine, gekennzeichnet durch
- a) eine innere Phase aus der oder den anorganischen und/oder organischen Verbindung(en), die eine Teilchengröße von 10 - 800 nm aufweist (aufweisen) und eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt (besitzen),
 - b) eine äußere Phase aus Gelatine, welche positiv oder negativ geladen ist,
 - c) einen annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase,
 - d) wobei der Ladungszustand der Gelatine in Abhängigkeit vom Ladungszustand der inneren Phase ausgewählt ist."

10

Die Beklagte beantragt,

das Urteil des Bundespatentgerichts abzuändern und die Nichtigkeitsklage abzuweisen, soweit mit ihr die Nichtigkeitsklärung des Streitpatents bezüglich der Patentansprüche 25 bis 52 in der nunmehr verteidigten sowie in der hilfsweise verteidigten Fassung erstrebt wird,

ferner

die Berufung der Klägerin zurückzuweisen.

11

Der Senat hat ein schriftliches Gutachten des Professor Dr. R.

S.

eingeholt, das der gerichtliche Sachverständige in der

mündlichen Verhandlung erläutert und ergänzt hat. Die Beklagte hat einen nicht nachgelassenen Schriftsatz zu den Akten gereicht.

Entscheidungsgründe:

12 A) Zur Berufung der Klägerin:

13 I. Die zulässige Berufung der Klägerin hat Erfolg. Das Streitpatent ist in den Patentansprüchen 1 bis 24 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären, da deren Gegenstände nicht patentfähig sind (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1, 2 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a EPÜ, Art. 52, 56 EPÜ).

14 II. 1. Patentanspruch 1 des Streitpatents betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines kolloid-dispersen Systems von in Wasser schwer löslichen Verbindungen. Hierzu gibt die Beschreibung des Streitpatents an, dass die Schwierigkeit, Arzneistoffe mit problematischer Bioverfügbarkeit in eine befriedigende pharmazeutisch applizierbare Form zu bringen, allgemein bekannt sei. Das Problem, eine schnelle Freigabe des Wirkstoffs aus einer Zubereitung nach der Applikation zu erreichen, besteht diesen Angaben zufolge bei etwa 30% aller Wirkstoffe in Arzneimitteln. Für sie muss im Allgemeinen eine schnelle Freigabe des Wirkstoffs aus seiner Zubereitung nach der Applikation gefordert werden, um einen akzeptablen Therapieerfolg zu erzielen (Beschreibung S. 2, Z. 12 - 15).

15 Den weiteren Angaben der Beschreibung zufolge lassen sich alle Verfahren zur Verbesserung der Freigabe von Arzneistoffen auf die Beeinflussung zweier Parameter in der sogenannten Noyes-Whitney-Gleichung zurückführen:

Auf die Zugabe von mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln oder auf den Einsatz von hydrotropen (in Wasser schwer löslichen) Stoffen (Beschreibung S. 2, Z. 14 - 39). Als nachteilig hieran kritisiert das Streitpatent, dass hierdurch zum einen der Organismus mit toxikologisch bedenklichen Stoffen belastet und zum anderen eine erhöhte Löslichkeit in vivo durch Rekristallisierungsvorgänge zunichte gemacht werde. Weiter kritisiert das Streitpatent, die anzuwendende Menge reiche nicht aus, um eine erforderliche Arzneistoffdosis in Lösung zu bringen (S. 2, Z. 41 - 44). In neuerer Zeit sei zwar die Solubilisierung von Arzneistoffen durch grenzflächenaktive, mizellbildende Substanzen bzw. die Bildung von Cyclodextrin-Einschlussverbindungen vorgeschlagen worden. Hieran beanstandet das Streitpatent, dass primär gelöster Arzneistoff im Organismus nicht frei vorliege, sondern aus seinem Komplex mit dem Hilfsstoff freigesetzt werden müsse. Dadurch werde die Stofffreisetzung eher verschlechtert als verbessert, ferner seien Nebenwirkungen durch grenzflächenaktive Substanzen nicht auszuschließen (S. 2, Z. 45 - 50). Eine Oberflächenvergrößerung von Arzneistoffen sei durch Mikronisation möglich. Diese Verarbeitung sei aber schwierig und aufwendig und finde eine Grenze an der Partikelgröße von $\geq 1 \mu\text{m}$, was zu einer Neigung der Pulverpartikel zur Aerophilie führe; der Benetzungsgrad bei Kontakt mit Lösungsmitteln werde gering, fast immer werde der Zusatz von hydrophilen Trägerstoffen notwendig (S. 2, Z. 51 - 55).

16

Im Übrigen erörtert das Streitpatent die Methode zur Herstellung von kolloid verteilten Partikeln wasserunlöslicher organischer Verbindungen nach der US-Patentschrift 4 826 689, bei der aufwendige Testversuche zur Ermittlung einer Reihe von Parametern, eine nachfolgende Trennoperation sowie Stabilisierungsmaßnahmen erforderlich seien (S. 2, 3 übergreifender Absatz), sowie die veröffentlichte europäische Patentanmeldung 0 275 796, welche die Herstellung eines fein verteilten Systems mit Arzneistoffen beschreibe, das ein definiertes Polymer als Trägersubstanz benötige. An diesem System wird kritisiert,

dass nachträglich Schritte zur Abtrennung der Nanopartikel etwa durch Filtration oder Zentrifugation durchgeführt werden müssten und bei der Herstellung ein Stabilisatorzusatz notwendig sei (S. 3, Z. 6 - 10). Aus der veröffentlichten europäischen Patentanmeldung 0 349 428 sei die Herstellung von kolloiden Systemen bekannt, bei denen eine wässrige Lösung, die eventuell eine biologisch aktive Substanz enthalte, unterhalb oder oberhalb der Koagulationstemperatur des Proteins unter Rühren gemischt werde. Entferne man das Wasser, erhalte man ein trockenes Pulver aus Nanopartikeln. Schließlich wird der Aufsatz von J.J. Marly u.a. (Pharm. Acta Helv. 53, 1, 1978, S. 17 - 23) angesprochen, der die Herstellung von Gelatine-Nanopartikeln beschreibe, in die auch Wirkstoffe eingeschlossen werden könnten. Bei der Herstellung dieser Gelatine-Nanopartikel werde zur Desolvatation und Resolvatation eine pH-Justierung vorgesehen (S. 3, Z. 21 - 24).

17

2. Demgegenüber soll durch die Lehre des Streitpatents die Bioverfügbarkeit von in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen durch Erhöhung ihrer Lösegeschwindigkeit ohne Zusatz von schädlichen Hilfsstoffen verbessert werden (S. 3, Z. 25 - 31). Zur Erreichung dieses Ziels ist nach Patentanspruch 1 des Streitpatents wie folgt zu verfahren:

1. Ein kolloid-disperses System von in Wasser schwerlöslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen wird hergestellt, indem
 - a) zunächst eine Gelatine, ein Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem (seinem) isoelektrischen Punkt (IEP) ausgewählt wird;
 - b) die Auswahl erfolgt so, dass der IEP der Gelatine, des Kollagenhydrolysats oder des Gelatinederivats mit dem La-

dungszustand der Partikel der anorganischen oder organischen Substanz abgestimmt ist;

- c) die Abstimmung erfolgt in der Weise, dass die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat bei einem bestimmten pH-Wert mit der ungelösten anorganischen und/oder organischen Verbindung(en) zu Ladungsneutralität führt.

2. Die Gelatine, das Kollagenhydrolysat oder das Gelatinederivat wird in wässrige Solform überführt.

3. Der pH-Wert (der wässrigen Solform) wird in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine, des Kollagenhydrolyсата oder des Gelatinederivats auf einen solchen Wert eingestellt, dass die sich bildenden Naopartikel der anorganischen oder organischen Verbindung nahezu oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden.

4a) Vor oder nach der Einstellung der wässrigen Lösung wird die anorganische oder organische Verbindung in dem wässrigen Sol von Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat gelöst

oder

4b) eine Lösung der anorganischen oder organischen Verbindung mit der wässrigen Lösung vereinigt.

18

Zur Erläuterung dieses Verfahrens weist die Beschreibung des Streitpatents darauf hin, dass man je nach saurem oder basischem Aufschluss des Rohmaterials Gelatinen mit unterschiedlichen isoelektrischen Punkten (IEP) erhalte. Für sauer aufgeschlossene Gelatinen (Gelatinen Typ A) liege der IEP zwischen einem pH-Wert von 6,3 und 9,5, für basisch aufgeschlossene Gelatinen (Gelatinen Typ B) liege der IEP zwischen einem pH-Wert von 3,5 und 6,5. Durch spezielle Herstellungsverfahren könnten auch andere IEPs erzielt werden. Allen Gelatinearten sei ihr amphoterer Verhalten in wässrigem Milieu gemeinsam. Bei pH-Werten, die nicht mit dem IEP identisch seien, liege das Makromolekül immer geladen vor (Beschreibung S. 5, Z. 33 - 38). Durch das Überwiegen der destabilisierenden Kräfte, verursacht durch van-der-Waals-Anziehung, sei die elektrostatische Abstoßung der an der Oberfläche einheitlich geladenen Partikel zu gering, so dass größere Partikel auf Kosten kleinerer wüchsen (Ostwald-Reifung; Beschreibung S. 6, Z. 46 - 47; Gutachten S. 5). Es habe sich gezeigt, dass bei Gelatine die Einstellung ihres Ladungszustands durch die Protonierung beziehungsweise Deprotonierung relativ zum isoelektrischen Punkt völlig ausreichend sei, um eine in Wasser schwer lösliche organische Verbindung in Form eines Nanosols zu stabilisieren. Die geladenen kolloidalen Partikel würden dann stabilisiert, wenn ein Ladungsausgleich zwischen diesen Partikeln und einer gegensinnig geladenen Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat erreicht sei. Dieser Zustand sei der isoionische Punkt (IIP). Dabei zeige sich, dass die Ostwald-Reifung der kolloidalen Partikel unterbunden werde; die Partikel lägen nahezu monodispers vor und seien am Wachstum gehindert. Das Gesamtsystem werde dann als erfindungsgemäßes Nanosol bezeichnet (Beschreibung S. 6, Z. 36 - 49). Erfindungsgemäß werde die Tatsache ausgenutzt, dass Gelatine, Kollagenhydrolysate und Gelatinederivate dann zu einem stabilen kolloid-dispersen System in Nanosolform führten, wenn der isoionische Ladungszustand zwischen Arzneistoffparti-

kel und Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivat vorliege (Beschreibung S. 6, Z. 54 - 57).

19

Fachleute auf dem hier maßgeblichen Gebiet, die nach den Darlegungen des gerichtlichen Sachverständigen am Prioritätstag des Streitpatents typischerweise eine akademische Ausbildung auf den Gebieten der Pharmazie, Pharmatechnik, Verfahrenstechnik oder Chemie durchlaufen haben und über ausreichende Berufserfahrung verfügten, ersehen aus diesen Angaben, dass mit den Maßnahmen nach Patentanspruch 1 in Wasser schwer lösliche Wirkstoffe nach deren Lösung und damit nach der Überführung in Teilchengrößen im Nanometerbereich (Partikelgröße zwischen $1\ \mu\text{m}$ und $0,001\ \mu\text{m}$) mittels des amphoteren Verhaltens von Gelatine stabilisiert werden sollen. Nach dem Ergebnis der mündlichen Verhandlung ist der dabei zu beobachtende Wirkmechanismus im Wesentlichen dadurch gekennzeichnet, dass Gelatinen in der Lage sind, Wasserstoffionen (Protonen) sowohl aufzunehmen als auch abzugeben, wobei es in wässrigem Milieu vom pH-Wert abhängt, ob Gelatinen geladen oder ungeladen vorliegen. Bei pH-Werten, die vom isoelektrischen Punkt der Gelatine abweichen, liegen die Gelatine-Moleküle immer geladen vor, wodurch es möglich ist, die Ladung der Gelatine in der wässrigen Lösung durch Einstellung des pH-Wertes auf positiv oder negativ geladene Wirkstoffteilchen einzustellen. Sind in der wässrigen Lösung positiv geladene Wirkstoffteilchen enthalten, kann durch Veränderung des pH-Wertes die Gelatine negativ geladen werden und umgekehrt, wodurch sich zwischen Wirkstoffpartikeln und Gelatine ein Ladungsausgleich einstellt, kraft dessen die Wirkstoffpartikel und die Gelatinepartikel - neben insbesondere einer sterischen Bindung - eine elektrostatische Bindung eingehen. Hierdurch wird einerseits das Größenwachstum der gelösten Wirkstoffpartikel (Ostwald-Reifung) verhindert und andererseits erreicht, dass sich die mit dem Schutzkolloid umhüllten Wirkstoffpartikel infolge

der gleichsinnig geladenen Gelatine abstoßen und dadurch Partikelaggregation in dem kolloid-dispersen System verhindert wird.

20

Wie der gerichtliche Sachverständige dargelegt und die Parteien nicht in Zweifel gezogen haben, lagen am Prioritätstag Tabellen zur Auswahl von in bestimmter Weise geladenen Wirkstoffen vor. Für die Auswahl amphoterer Gelatinen, die mittels des pH-Wertes einer wässrigen Lösung in bestimmter Weise geladen werden, lagen Erfahrungswerte vor, auf die Fachleute zurückgreifen konnten, um für Wirkstoffe mit bestimmter Ladung geeignete Gelatinen mit entsprechendem isoelektrischem Punkt auszuwählen. Der gerichtliche Sachverständige hat in der mündlichen Verhandlung in Übereinstimmung mit den Ausführungen der Beklagten weiter dargelegt, dass der pH-Wert der Lösung nicht nur von Einfluss auf die Ladung der Gelatine, sondern auch von Einfluss auf die Ladung der Wirkstoffpartikel ist, indem durch eine Veränderung des pH-Wertes der wässrigen Lösung auch eine Ladung der Wirkstoffpartikel induziert wird mit der Folge, dass Wirkstoffpartikel, die an sich (von Hause aus) elektrisch neutral sind, durch Einstellung eines entsprechenden pH-Wertes geladen werden. Entgegen der in dem schriftlichen Gutachten (S. 9 f.) zunächst geäußerten Auffassung des gerichtlichen Sachverständigen, wonach bei ladungsneutralen Wirkstoffmolekülen andere Sorptionskräfte zwischen den Wirkstoffpartikeln und der Gelatine (z.B. Wasserstoffbrücken, hydrophobe Effekte oder van-der-Waals-Kräfte) eine Rolle spielen müssten, sind daher auch bei diesen Wirkstoffmolekülen Wechselwirkungen zwischen den entgegengesetzten Ladungen der Wirkstoffpartikel und der gelösten Gelatine zu beobachten, bei der sich die Gelatine infolge des Ladungsausgleichs mit den Oberflächen der Wirkstoffpartikel als Schutzkolloid um die Partikel lagert, so dass hierdurch das Teilchengrößenwachstum gestoppt und die Wirkstoffpartikel im Nanometerbereich stabilisiert werden und wobei die mit dem Schutzkolloid umhüllten Wirkstoffpartikel auf ihrer Außenseite gleichsinnig geladene Gelatine aufweisen, so dass sich die

umhüllten Partikel gegenseitig abstoßen, wodurch eine Partikelagglomeration vermieden wird.

21 III. 1. Das Verfahren nach Patentanspruch 1 ist zwar neu (Art. 54 EPÜ), da keine Entgegenhaltung ein Verfahren offenbart, bei dem die (amphotere) Gelatine gezielt in Abhängigkeit von der Ladung der zu umhüllenden Wirkstoffpartikel ausgewählt, in Wasser gelöst und die Lösung mittels Einstellung ihres pH-Wertes so ausgebildet wird, dass sich an den Grenzflächen zwischen Wirkstoffpartikeln und Polymeren im Wesentlichen Ladungsneutralität einstellt. Das Verfahren nach Patentanspruch 1 kann jedoch nicht als auf einem erfinderischen Schritt beruhend gewertet werden (Art. 56 EPÜ).

22 Die veröffentlichte europäische Patentanmeldung 0 065 193 (K 1) und der Aufsatz von Horn zur Herstellung und Charakterisierung von mikrodispersen bioverfügbaren Carotinoidhydrosolen (K 2 mit deutscher Übersetzung) befassen sich mit einem Verfahren, durch das Carotinoide in ein kolloidales Hydrosol überführt werden, das durch eine durchschnittliche Teilchengröße von etwa 0,1 µm gekennzeichnet ist (K 2 S. 139 Abs. 3, deutsche Übersetzung S. 1). Daraus ist zu ersehen, dass das Hydrosol Carotinoid-Partikel im Nanometerbereich enthält.

23 Diese Partikel werden in einem nicht-mechanischen, kontinuierlichen Mikronisierungsverfahren gewonnen, das mit in Wasser löslichen Lösungsmitteln arbeitet, wobei die Partikel bei ihrer anschließenden Fällung in Anwesenheit eines stabilisierenden Polymerkolloids, bei dem es sich um Gelatine des Typs A oder B handeln kann (K 2 S. 148, deutsche Übersetzung S. 10), stabilisiert werden (K 2 S. 140 letzter Abs., deutsche Übersetzung S. 2). Nachdem der Wirkstoff unter Mischung mit einem Lösungsmittel kurzzeitig erhitzt wird und dadurch dessen Nanopartikel gewonnen werden (K 2 S. 143, deutsche Über-

setzung S. 5), wird die die Nanopartikel enthaltende Lösung mit einer wässrigen Lösung des Schutzpolymers gemischt (Streitpatent Patentanspruch 1 Merkmal 4 b), wobei durch die richtige Auswahl des Polymers (Streitpatent Patentanspruch 1 Merkmal 1 a) das Partikelwachstum (Ostwald-Reifung) nach der Keimbildung auf einen Größenbereich von 0,1 μm beschränkt und dadurch ein kolloidal stabiles Wirkstoffhydrosol erhalten wird (K 2 S. 144, deutsche Übersetzung S. 6). Dem Verfahren nach dem Streitpatent und dem Verfahren nach den genannten Schriften liegen daher dieselben Wirkmechanismen zur Stabilisierung kolloid-disperser Systeme zugrunde.

24 Allerdings hat der gerichtliche Sachverständige in seinem schriftlichen Gutachten zunächst darauf hingewiesen, dass Carotinoide grundsätzlich ladungsneutral sind, und hierin einen erheblichen Unterschied zwischen dem in den genannten Schriften beschriebenen und dem Verfahren nach Patentanspruch 1 des Streitpatents gesehen. In der mündlichen Verhandlung hat er jedoch in Übereinstimmung mit dem Vortrag der Beklagten überzeugend klargestellt, dass auch an sich neutrale Wirkstoffe wie Carotinoid bei entsprechender Einstellung des pH-Wertes des Hydrosols eine Ladung aufweisen können, so dass auch bei ihnen und damit an sich neutralen Wirkstoffen die genannten Wirkungsmechanismen in wässrigen Lösungen ebenfalls zu beobachten sind.

25 Im Unterschied zur Lehre nach dem Streitpatent lässt sich zwar weder dem Aufsatz von Horn noch der dieser Schrift entsprechenden veröffentlichten europäischen Patentanmeldung 0 065 193 ein ausdrücklicher Hinweis darauf entnehmen, dass das Schutzpolymer nach seinem isoelektrischen Punkt so auszuwählen ist, dass es auf den Ladungszustand der Wirkstoffpartikel in einer Weise abgestimmt ist, bei der sich nach der Mischung des gelösten Wirkstoffs mit dem in Wasser gelösten Polymer im Wesentlichen Ladungsneutralität auf den Grenzflächen zwischen den Wirkstoffpartikeln und den sich um sie lagern-

den Partikeln des Schutzkolloids einstellt (Merkmalsgruppe 1 nach Patentanspruch 1 des Streitpatents). In dem Aufsatz von Horn ist jedoch bereits ausgeführt, dass die Anwesenheit eines richtig ausgewählten Schutzkolloids für die Erlangung kolloidaler Stabilität gegenüber einer Agglomeration verantwortlich ist, dass sowohl das Adsorptionsverhalten als auch die Leistung als kolloidaler Stabilisator weitgehend von der Ladungsdichte der Polyelektrolyte bestimmt wird und damit vom pH-Wert der wässrigen Phase abhängt (K 2 S. 147, deutsche Übersetzung S. 9).

26 Aus dem Hinweis auf die Erlangung kolloidaler Stabilität des Hydrosols gegenüber einer Partikelagglomeration ersehen Fachleute mit der auf dem Gebiet des Streitpatents vorzusetzenden Qualifikation, dass die mit dem Schutzkolloid umhüllten Wirkstoffpartikel sich infolge ihrer gleichsinnigen Ladung gegenseitig abstoßen, so dass eine Partikelagglomeration verhindert wird. Wie der gerichtliche Sachverständige in seinem Gutachten dargelegt und in der mündlichen Verhandlung bestätigt hat, wird auf Seite 147 der Publikation (deutsche Übersetzung S. 9) die Kolloidstabilität im Zusammenhang mit abstoßenden Ladungskräften zwischen den Partikeln in richtiger Weise diskutiert, wenn der pH-Wert bei Überzugsmaterialien wie schwach sauren Polysacchariden oder amphoteren Gelatinesorten mit unterschiedlichem IEP variiert wird (Gutachten S. 12). Die Schrift gibt dem Fachmann demzufolge den Hinweis, die Partikel und das Polymer, beispielsweise Gelatine, mittels des pH-Wertes des Hydrosols so einzustellen, dass zwischen den mit dem Schutzkolloid überzogenen Wirkstoffpartikeln hinreichende abstoßende Ladungskräfte vorhanden sind.

27 Soweit der gerichtliche Sachverständige in seinem schriftlichen Gutachten ausgeführt hat, in den genannten Schriften werde die Stabilität der Nanosole im Inneren und damit die Ladungswechselwirkung zwischen dem Hüllmaterial und dem Wirkstoffmaterial nicht berücksichtigt, hat die mündliche Verhandlung

ergeben, dass mit einer Variation des pH-Wertes nicht nur eine bestimmte Ladung der ausgewählten Gelatine einhergeht, sondern auch eine Ladung der Wirkstoffpartikel induziert wird, so dass sich der dargestellte Wirkungszusammenhang nicht nur bezüglich der abstoßenden Kräfte zwischen den mit dem Schutzkolloid umhüllten Nanopartikeln ergibt, sondern bei richtiger Auswahl des Polymers auch an den Grenzflächen zwischen den Nanopartikeln und der in dem Hydrosol gelösten amphoteren Gelatine. Zwar wird in der Schrift von Horn dargelegt, dass die Art der kolloidalen Stabilisierung nach dem dort beschriebenen Verfahren von sterischen Wirkungen dominiert werde (K 2 S. 149, mittlerer Absatz, deutsche Übersetzung S. 11). Daraus lässt sich jedoch nicht herleiten, die Schrift veranlasse die Annahme, dass neben den sterischen Bindungen elektrostatische Wirkungen außer Acht gelassen werden könnten. Da der Wirkungsmechanismus der Stabilisierung des kolloid-dispersen Systems, das in der Schrift von Horn als Hydrosol und im Streitpatent als Nanosol bezeichnet wird, derselbe ist, geben die genannten Hinweise auf die Bedeutung der Ladungsdichte für die Kolloidstabilität vielmehr Veranlassung, nicht nur auf die genannten sterischen Bindungen, sondern auch auf elektrostatische Wirkungen in dem Hydrosol sowohl im Hinblick auf das Adsorptionsverhalten als auch im Hinblick auf die Partikelagglomeration bei der Einstellung des pH-Wertes zu achten. Der grundsätzliche Gedanke des Streitpatents, die Stabilität eines Hydrosols nicht allein über die Dominanz sterischer Bindungen, sondern auch über elektrostatische Bindungen im Bereich der Grenzflächen zwischen Nanopartikeln und der sie umlagernden Polymere sowie durch eine Verstärkung der Abstoßung zwischen den mit Gelatine umhüllten Nanopartikeln zu verbessern, war daher durch die Diskussion elektrostatischer Wirkungen, die mit der Variation des pH-Wertes des Hydrosols und die dadurch bedingte Ladungsdichte der Polyelektrolyte einhergeht, in dem Aufsatz von Horn nahegelegt.

28 Die Mittel, die genannten elektrostatischen Wirkungen auf den Grenzflächen zwischen den Wirkstoffpartikeln und den sie umhüllenden Polymeren sowie zwischen den mit dem Schutzkolloid umlagerten Nanopartikeln zur Wirkung zu bringen, waren am Prioritätstag des Streitpatents zur Hand. Wie der gerichtliche Sachverständige bei seiner Anhörung überzeugend und von der Beklagten unwidersprochen dargelegt hat, konnten die Potentiale bestimmter Wirkstoffe in Tabellen nachgeschlagen werden; einschlägig tätige Fachleute wussten, wie Gelatine zu behandeln ist, damit sie ein entsprechendes elektrisches Potential aufweist. Die Abstimmung der Ladung der Gelatine auf bestimmte Ladungen von Wirkstoffen zur Erzielung einer elektrostatischen Bindung zwischen den in dem Hydrosol gelösten Partikeln, die im Wesentlichen durch Ladungsneutralität an der Grenzfläche von Polymer und Wirkstoffpartikeln bestimmt ist, mag, wie die von der Beklagten vorgenommenen Untersuchungen und ihre bildliche Darstellung belegen, zwar eine Steigerung der Feinverteilung der mit dem Polymer umhüllten Partikel in dem kolloid-dispersen System zur Folge haben; die hierfür erforderliche Auswahl und Einstellung des pH-Wertes der wässrigen Lösung hat die Fachwelt jedoch nicht vor Schwierigkeiten gestellt. Diese Maßnahmen so vorzunehmen, dass sich auf der Grenzfläche zwischen den Wirkstoffpartikeln und dem Schutzkolloid im Wesentlichen Ladungsneutralität einstellt, ist daher als eine Optimierungsmaßnahme zu werten, die Fachleute mit der hier erforderlichen Qualifikation ohne weiteres mit den ihnen am Prioritätstag zur Verfügung stehenden Informationen und Fachkenntnissen lösen konnten.

29 2. Die auf Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 24 lassen erfinderischen Gehalt nicht erkennen, ein solcher ist von der Beklagten auch nicht geltend gemacht, so dass diese mit Patentanspruch 1 für nichtig zu erklären sind.

30 B) Zur Berufung der Beklagten:

31 Die zulässige Berufung der Beklagten bleibt erfolglos.

32 I. Patentanspruch 25 ist, nachdem er jedenfalls auch in einer zulässigerweise eingeschränkten Fassung verteidigt wird, in dem Umfang, in dem er nicht mehr verteidigt wird, ohne weitere Sachprüfung für nichtig zu erklären (st. Rspr., vgl. BGHZ 170, 215, 220 - Carvedilol II).

33 II. Patentanspruch 25 bezieht sich in der mit dem Hauptantrag verteidigten Fassung auf

1. ein Nanosol von
 - a) in Wasser schwer löslichen anorganischen und/oder organischen Verbindungen
 - b) mit Gelatine,

2. mit einer inneren Phase aus der oder den anorganischen und/oder organischen Verbindung(en), die
 - a) eine Teilchengröße von 10 - 800 nm aufweist (aufweisen) und
 - b) eine negative oder positive Oberflächenladung besitzt (besitzen),

3. einer äußeren Phase aus Gelatine, welche positiv oder negativ geladen ist,

4. einem annähernd oder vollständig isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase,

und in seiner mit dem Hilfsantrag verteidigten Fassung auf ein Nanosol mit dem zu den vorstehenden Merkmalen zusätzlichen Merkmal,

5. wobei der Ladungszustand der Gelatine in Anhängigkeit vom Ladungszustand der inneren Phase ausgewählt ist.

Dabei sind mit der inneren Phase die gelösten Wirkstoffpartikel und mit der äußeren Phase das gelöste Schutzkolloid bezeichnet.

34 Zwar liegt mangelnde Ausführbarkeit nicht vor. Wie die mündliche Verhandlung ergeben hat, war die Ladung der Wirkstoffpartikel in Tabellen nachzuschlagen, Erfahrungswerte zur Bestimmung der Ladungsintensität von amphoteren Gelatinen bei bestimmten pH-Werten waren der Fachwelt bekannt. Die erforderliche Feinabstimmung erforderte, wie der gerichtliche Sachverständige im Einzelnen dargelegt hat, auch keine aufwendigen Messungen, vielmehr genügt der im Streitpatent (Beschreibung S. 13, Z. 56 f.) angesprochene Schnelltest, um nach Auswahl eines geeigneten pH-Bereichs den geeigneten Gelatintyp festzulegen und sodann durch Feineinstellung des pH-Wertes der wässrigen Lösung dafür zu sorgen, dass sich an den Grenzflächen zwischen den Wirkstoffpartikeln und dem sie umhüllenden Polymer im Wesentlichen Ladungsneutralität ergibt.

35 Wie bereits in Zusammenhang mit dem Verfahren nach Patentanspruch 1 dargelegt, ist durch den Aufsatz von Horn jedoch nahegelegt, ein Wirkstoffpartikel im Größenbereich von Nanoteilchen und ein gelöstes Schutzkolloid enthaltendes Hydrosol unter Beachtung nicht nur sterischer, sondern auch elektrostatischer Bindungen und Abstoßungskräfte im Hinblick auf die Verhinderung von Ostwald-Reifung einerseits und im Hinblick auf eine Verhinde-

nung der Partikelagglomeration andererseits zu stabilisieren. Patentanspruch 25 in der mit dem Hauptantrag verteidigten Fassung kann daher ebenso wie das Verfahren nach Patentanspruch 1 nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend gewertet werden. Dass dabei der Ladungszustand der Gelatine in Abhängigkeit vom Ladungszustand der inneren Phase und damit vom Ladungszustand der Wirkstoffpartikel auszuwählen ist (Merkmal 5 nach dem Hilfsantrag), versteht sich von selbst, da die Stabilisierung des Hydrosols über die Steuerung des amphoteren Verhaltens der Gelatine mittels des pH-Wertes der wässrigen Lösung erfolgt, bei der eine gleichsinnige Ladung der Wirkstoffpartikel und der Gelatine einer elektrostatischen Bindung der Polymerpartikel an die Wirkstoffpartikel entgegenstehen würde. Patentanspruch 25 kann daher weder in der mit dem Haupt- noch mit dem Hilfsantrag verteidigten Fassung Bestand haben.

36 Die auf Patentanspruch 25 rückbezogenen Patentansprüche 26 bis 39 lassen keinen eigenen erfinderischen Gehalt erkennen, ein solcher wird von der Beklagten auch nicht geltend gemacht. Sie sind daher mit Patentanspruch 25 für nichtig zu erklären.

37 III. Gleiches gilt für die Akut-Arzneimittel betreffenden Patentansprüche 40 und 41 und die auf sie rückbezogenen Ansprüche. Sie betreffen eine bestimmte Ausführungsform des Nanosols nach den auf Patentanspruch 25 rückbezogenen Patentansprüchen 29 bis 35, wobei das Nanosol bestimmte Wirkstoffpartikel enthalten soll. Dass in der Auswahl bestimmter Wirkstoffe eine erfinderische Leistung liegen könnte, ist nicht ersichtlich und wird von der Beklagten auch nicht geltend gemacht.

38 Die Kostenentscheidung folgt aus § 121 Abs. 2 PatG, §§ 91, 97 ZPO.

Melullis

Scharen

Keukenschrijver

Asendorf

Gröning

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 15.10.2003 - 3 Ni 14/02 (EU) -