



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 31/13

Verkündet am:
24. Februar 2015
Hartmann
Justizangestellte
als Urkundsbeamtin
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Nachschlagewerk: ja

BGHZ: nein

BGHR: ja

Coenzym Q₁₀

PatG § 117; ZPO § 529 Abs. 1 Nr. 1

Feststellungen des Patentgerichts, die die Schlussfolgerung tragen, dass die Nacharbeitung eines in einer Entgegenhaltung beschriebenen Ausführungsbeispiels zur Verwirklichung eines Merkmals des Gegenstands des Streitpatents führt, sind für das Berufungsverfahren bindend, wenn nicht konkrete Anhaltspunkte Zweifel an ihrer Richtigkeit begründen.

BGH, Urteil vom 24. Februar 2015 - X ZR 31/13 - Bundespatentgericht

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 24. Februar 2015 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. Meier-Beck, die Richter Gröning, Dr. Bacher und Hoffmann und die Richterin Dr. Kober-Dehm

für Recht erkannt:

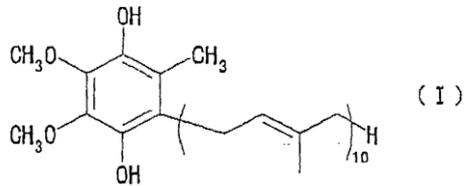
Die Berufung gegen das am 7. November 2012 verkündete Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts wird auf Kosten der Beklagten zurückgewiesen.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

- 1 Die Beklagte ist Inhaberin des mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 1 466 983 (Streitpatents), das am 27. Dezember 2002 unter Inanspruchnahme einer japanischen Priorität vom 27. Dezember 2001 angemeldet wurde und Verfahren zur Herstellung von reduziertem und oxidiertem Coenzym Q₁₀ betrifft. Das Streitpatent umfasst 55 Patentansprüche, von denen die Ansprüche 1 und 31 nebengeordnet sind und in der Verfahrenssprache wie folgt lauten:

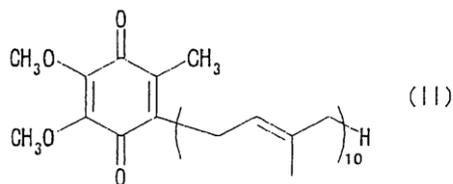
"1. A process for producing the reduced coenzyme Q₁₀ represented by the following formula (I):



which comprises

- (a) culturing reduced coenzyme Q₁₀-producing microorganisms in a culture medium containing a carbon source, a nitrogen source, a phosphorus source and a micronutrient to obtain microbial cells containing reduced coenzyme Q₁₀ at a ratio of not less than 70 mole % among the entire coenzymes Q₁₀,
- (b) optionally disrupting the microbial cells and
- (c) extracting thus-produced reduced coenzyme Q₁₀ by an organic solvent under the condition that the reduced coenzyme Q₁₀ is protected from an oxidation reaction, to thereby obtain an extract containing not less than 70 mole % of reduced coenzyme Q₁₀ among the entire coenzyme Q₁₀.

31. A process for producing the oxidized coenzyme Q₁₀ represented by the following formula (II):



which comprises

- culturing reduced coenzyme Q₁₀-producing microorganisms in a culture medium containing a carbon source, a nitrogen source, a phosphorus source and a micronutrient to obtain microbial cells containing reduced coenzyme Q₁₀ at a ratio of not less than 70 mole % among the entire coenzymes Q₁₀,
- optionally disrupting the microbial cells; and

either oxidizing thus-produced reduced coenzyme Q₁₀ to oxidized coenzyme Q₁₀ using an oxidizing agent and then extracting the resultant by an organic solvent, or extracting thus-produced reduced coenzyme Q₁₀ by an organic solvent, purifying optionally and oxidizing the resultant to oxidized coenzyme Q₁₀ using an oxidizing agent."

2 Die Klägerinnen haben das Streitpatent im Umfang des Patentanspruchs 31 sowie der darauf rückbezogenen Patentansprüche 32 bis 55 angegriffen. Sie haben geltend gemacht, der Gegenstand des Streitpatents sei insoweit weder patentfähig noch so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann ihn ausführen könne. Die Beklagte hat das Streitpatent in der erteilten Fassung und hilfsweise in zwei geänderten Fassungen verteidigt.

3 Das Patentgericht hat das Streitpatent im angegriffenen Umfang mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt. Dagegen richtet sich die Berufung der Beklagten, die weiterhin die Klageabweisung erstrebt und das Streitpatent hilfsweise mit ihren bereits in erster Instanz gestellten Anträgen sowie mit drei neuen Hilfsanträgen verteidigt. Die Klägerinnen treten dem Rechtsmittel entgegen.

Entscheidungsgründe:

4 Die zulässige Berufung ist unbegründet.

5 I. Das Streitpatent betrifft Verfahren zur Herstellung des Coenzym Q₁₀ in der reduzierten und in der oxidierten Form.

6 1. Nach den Erläuterungen in der Streitpatentschrift fungieren reduziertes und oxidiertes Coenzym Q₁₀ in den Zellen des menschlichen Körpers als

Elektronentransportsystem und sind an der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) beteiligt. Es sei bekannt, dass sich oxidiertes und reduziertes Coenzym Q₁₀ im menschlichen Körper im Gleichgewicht befänden und absorbiertes oxidiertes Coenzym Q₁₀ und absorbiertes reduziertes Coenzym Q₁₀ sich gegenseitig reduzierten bzw. oxidierten.

7 Die Streitpatentschrift führt weiter aus, dass oxidiertes Coenzym Q₁₀ als eine für eine Vielzahl von Krankheiten pharmazeutisch und physiologisch effektive Substanz in pharmazeutischen Produkten, in Nahrungsergänzungsmitteln und in kosmetischen Produkten breite Verwendung finde. Demgegenüber habe reduziertes Coenzym Q₁₀ bisher kaum Beachtung gefunden, wenngleich in den vergangenen Jahren berichtet worden sei, dass reduziertes Coenzym Q₁₀ in mancherlei Anwendungen effektiver sei als das oxidierte Coenzym Q₁₀.

8 Zu möglichen Herstellungsverfahren führt die Streitpatentschrift aus, dass reduziertes Coenzym Q₁₀ auf ähnliche Weise wie oxidiertes Coenzym Q₁₀ durch eine chemische Synthese hergestellt werden könne. Diese Methode sei jedoch kompliziert, riskant und kostenaufwendig. Sie habe überdies den Nachteil, dass es dabei zu einer Verunreinigung durch die Bildung von (Z)-Isomeren kommen könne, die aus arzneimittelrechtlichen Gründen minimiert werden müsse (Beschr. Abs. 10).

9 Eine andere Methode bestehe darin, Mikroorganismen einzusetzen, deren mikrobielle Zellen reduziertes Coenzym Q₁₀ produzierten. Nachteilig hieran sei, dass das durch die mikrobiellen Zellen produzierte reduzierte Coenzym Q₁₀ eine große Menge an oxidiertem Coenzym Q₁₀ enthalte und die Trennung und Gewinnung des reduzierten Coenzym Q₁₀ durch ein konventionelles Verfahren mit hohen Kosten verbunden sei (Beschr. Abs. 11).

10

Die Anwesenheit von reduziertem Coenzym Q₁₀ in mikrobiellen Zellen sei zwar in den japanischen Offenlegungsschriften Sho-57-70834 (NK1) und Sho-60-75294 (NK3) beschrieben. Allerdings betreffe die Offenlegungsschrift Sho-57-70834 die Verwendung von Photosynthesebakterien, deren Kultivierung kompliziert sei. Außerdem könne nicht festgestellt werden, ob das Verhältnis von reduziertem Coenzym Q₁₀ zum gesamten Coenzym in den mikrobiellen Zellen der Mikroorganismen ausreichend sei, wenn auf die Herstellung von reduziertem Coenzym Q₁₀ abgezielt werde. Die Offenlegungsschrift Sho-60-75294 betreffe die Gewinnung von reduziertem Coenzym Q₁₀ aus Bakterien der Gattung Pseudomonas und beschreibe ein Verfahren zum Überführen von in einer Hexanphase enthaltenem oxidiertem Coenzym Q₁₀ in reduziertes Coenzym mit dem Reduktionsmittel Natriumhydrosulfit. Dabei sei jedoch das Verhältnis von reduziertem Coenzym Q₁₀ zum gesamten Coenzym in den mikrobiellen Zellen unklar (Beschr. Abs. 12, 14 und 15). Im Übrigen zielten beide Veröffentlichungen darauf ab, letztlich oxidiertes Coenzym Q₁₀ zu erhalten, und beschrieben damit das reduzierte Coenzym lediglich als ein Zwischenprodukt in der Herstellung von oxidiertem Coenzym Q₁₀. Schließlich werde in keiner der beiden Schriften die Herstellungsmenge von Coenzym Q₁₀ in der Kultur beschrieben (Beschr. Abs. 13 und 16).

- 11 Das Patentgericht hat die Aufgabe des Streitpatents in Übereinstimmung mit den Angaben in der Streitpatentschrift darin gesehen, ein sicheres, einfaches und im industriellen Maßstab effizientes Verfahren zur Herstellung von oxidiertem Coenzym Q₁₀ durch Kultivierung von Mikroorganismen bereitzustellen. Mit dem Hinweis auf die Kultivierung von Mikroorganismen nimmt das Patentgericht allerdings die erfindungsgemäße Lösung teilweise vorweg. Das dem Streitpatent zugrundeliegende Problem ist allgemeiner darin zu sehen, ein sicheres und in industriellem Maßstab effizientes Verfahren zur Herstellung von reduziertem Coenzym Q₁₀ sowie ein einfaches und zuverlässiges Verfahren zur

Herstellung von oxidiertem Coenzym Q₁₀ bereitzustellen (Beschr. Abs. 19 und 20).

12 2. Zur Lösung dieses Problems schlägt das Streitpatent in seinem - nicht angegriffenen - Patentanspruch 1 ein Verfahren zur Herstellung von reduziertem Coenzym Q₁₀ vor, das folgende Schritte umfasst:

- die Kultivierung von Mikroorganismen, die reduziertes Coenzym Q₁₀ herstellen, in einem Kulturmedium, das eine Kohlenstoffquelle, eine Stickstoffquelle, eine Phosphorquelle und einen Mikronährstoff enthält, um mikrobielle Zellen zu erhalten, die das reduzierte Coenzym Q₁₀ in einem Verhältnis von nicht weniger als 70 mol% unter den gesamten Coenzymen Q₁₀ enthalten;
- gegebenenfalls das Zerstören der mikrobiellen Zellen und
- das Extrahieren des so hergestellten reduzierten Coenzym Q₁₀ mit einem organischen Lösungsmittel unter der Bedingung, dass das reduzierte Coenzym Q₁₀ vor einer Oxidationsreaktion geschützt wird, um so einen Extrakt zu erhalten, der nicht weniger als 70 mol% reduziertes Coenzym Q₁₀ unter dem gesamten Coenzym Q₁₀ enthält.

13 3. Der nebengeordnete und mit der Nichtigkeitsklage angegriffene Patentanspruch 31 betrifft hingegen ein Verfahren zur Herstellung von oxidiertem Coenzym Q₁₀. Danach wird zunächst wie in Patentanspruch 1 angegeben reduziertem Coenzym Q₁₀ hergestellt, das in einem weiteren Verfahrensschritt oxidiert wird, wobei hinsichtlich der Reihenfolge von Extraktion und Oxidation zwei Alternativen vorgesehen werden. Das Verfahren zur Herstellung von oxidiertem

Coenzym Q₁₀ besteht danach aus folgenden Schritten (abweichende Gliederung des Patentgerichts in eckigen Klammern):

1. Mikroorganismen, die reduziertes Coenzym Q₁₀ herstellen, werden kultiviert
 - 1.1 in einem Kulturmedium, das eine Kohlenstoffquelle, eine Stickstoffquelle, eine Phosphorquelle und einen Mikro-nährstoff enthält [b],
 - 1.2 zum Erhalt mikrobieller Zellen (*to obtain microbial cells*), die reduziertes Coenzym Q₁₀ zu einem Anteil von wenigsten 70 Molprozent des gesamten Coenzym Q₁₀ enthalten [c].
2. Die mikrobiellen Zellen werden gegebenenfalls zerstört [d].
3. Das so hergestellte reduzierte Coenzym Q₁₀ wird
 - 3.1 entweder unter Verwendung eines Oxidationsmittels oxidiert und anschließend mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert [e1] oder
 - 3.2 mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, gegebenenfalls gereinigt und unter Verwendung eines Oxidationsmittels oxidiert [e2].

14 4. Die Formulierung des Patentanspruchs 31 schließt zwar nicht von vornherein aus, dass bestimmte Anforderungen an die Kultivierungsbedingungen gestellt werden, damit der gewünschte Anteil von wenigstens 70 Molprozent des gesamten Coenzym Q₁₀ erhalten wird. Aus der Beschreibung des Streitpatents ergeben sie sich indessen nicht. Dort heißt es lediglich, dass die Kultivierung im Allgemeinen (*generally*) aerob durchgeführt werde (Abs. 47). Damit ist schon eine anaerobe Kultivierung nicht grundsätzlich aus-

geschlossen, was auch dadurch bestätigt wird, dass erst Patentanspruch 37 vorschreibt, dass die Kultivierung aerob erfolgt. Soweit die Berufung darüber hinaus geltend macht, dass es dem Streitpatent mit der Forderung einer aeroben Kultivierung nicht bloß auf eine übliche, irgendwie geartete Zuführung von Sauerstoff ankomme, sondern dass damit eine Sauerstoffzufuhr verlangt werde, bei der während der gesamten Dauer der Kultivierung keine Sauerstofflimitierung in Form eines Sauerstoffmangels auftreten dürfe, und dass hierfür eine beschränkte Belüftung nicht ausreiche, kann sie damit erst recht keinen Erfolg haben. Abgesehen davon, dass der Begriff "aerob" schon nach allgemeinem Verständnis lediglich bedeutet, dass Sauerstoff in einem für den jeweils in Rede stehenden Organismus *ausreichendem* Maß vorhanden sein muss, definiert auch die Streitpatentschrift den Begriff "aerob" in diesem Sinne, wenn es dort heißt, dass dieser Ausdruck Bedingungen beschreibe, bei denen Sauerstoff zugeführt werde, so dass keine Sauerstofflimitierung (Sauerstoffmangel) während der Kultivierung verursacht werde. Weitergehend bezeichnet es das Streitpatent sogar als bevorzugt, dass "ausreichend" Sauerstoff zugeführt wird, so dass keine "wesentliche" Sauerstofflimitierung (*substantial oxygen limitation*) auftritt (Abs. 47). Zwar heißt es in der Beschreibung auch, dass der Anteil reduzierten Coenzym Q₁₀ durch ein Verfahren ermittelt werden könne, für das eine Reihe von Parametern angegeben wird, zu denen auch die Kultivierung unter Schütteln (Amplitude 2 cm, 310 Pendelbewegungen/min) gehört (Abs. 26). Dies soll jedoch nur der Standardisierung der Verhältnisangabe bei verschiedenen Mikroorganismen dienen (Abs. 27). Soweit sich die Beschreibung im Übrigen mit geeigneten Fermentationsbedingungen (Abs. 40) befasst, geht es um eine möglichst hohe Produktivität, etwa was die kontrollierte Konzentration der Kohlenstoffquelle anbelangt (Abs. 44 f.). Damit ist der Streitpatentschrift nichts dafür zu entnehmen, dass das erfindungsgemäße Verfahren - wie die Beklagte meint - eine besonders starke Belüftung voraussetzt.

15 II. Das Patentgericht ist zu dem Ergebnis gelangt, dass der Gegenstand
des Streitpatents im angegriffenen Umfang nicht neu sei, und hat dies im We-
sentlichen wie folgt begründet:

16 Die japanische Offenlegungsschrift Sho-53-133687 (NK5) beschreibe ein
industriell anwendbares Verfahren zur Herstellung von Coenzym Q₁₀. Aus den
dort geschilderten Beispielen 1, 3 und 4 ergebe sich, dass das vorgeschlagene
Verfahren insbesondere zur Herstellung von oxidiertem Coenzym Q₁₀ geeignet
sei. Dabei zeige Beispiel 3 einen Weg zur Gewinnung von reduziertem
Coenzym Q₁₀ aus Mikroorganismen auf. Aus dem Umstand, dass die NK5 die
für die Kultivierung der Mikroorganismen erforderlichen Bedingungen nicht nä-
her beschreibe, entnehme der Fachmann, ein Team aus einem organischen
Chemiker und einem mit Fermentationsverfahren vertrauten Biologen mit spe-
ziellen Kenntnissen auf dem Gebiet der Mikrobiologie, dass die Kultivierung
unter den ihm bekannten Standardbedingungen möglich sei. Wie durch die
US-amerikanische Patentschrift 3 769 170 (NK2) gutachtlich belegt werde,
handle es sich bei den in Patentanspruch 31 für das Kulturmedium genannten
Komponenten um die üblichen Bestandteile eines Standardmediums. Nachdem
das Streitpatent weder die Kultivierungsbedingungen noch die Zusammenset-
zung des Kulturmediums im Einzelnen beschreibe, umfasse Merkmal 2 daher
auch diejenigen Standardbedingungen und -medien, die der Fachmann in der
NK5 als solche mitlese. Die NK5 offenbare ferner die nach Merkmal 2 des
Streitpatents optional vorgesehene Zerstörung der mikrobiellen Zellen. In den in
Beispiel 3 der NK5 genannten Maßnahmen - Sammeln der Zellen durch Zentri-
fugation und Extraktion des gewonnenen Zellpellets mit einer Lösung aus He-
xan und Methanol, die in Gegenwart von Natriumhydroxid und Pyrogallol erhitzt
werde - erkenne der Fachmann eine konventionelle Methode zur Zerstörung
mikrobieller Zellen; auch dies werde durch die NK2 bestätigt. Schließlich offen-
bare die NK5 den abschließenden Verfahrensschritt in der in Merkmal 3.2 des

Streitpatents genannten Alternative. Beispiel 3 der NK5 sehe zur Isolierung der das reduzierte Coenzym Q₁₀ enthaltenden Zwischenstufe eine Extraktion vor, bei der zunächst eine Mischung aus Hexan und Methanol und anschließend Aceton verwendet werde. Das nach Abzug des Acetons erhaltene, mit reduziertem Coenzym Q₁₀ angereicherte Öl werde nach den Angaben in Beispiel 1 der NK5 chromatographisch aufgereinigt und schließlich mit Hilfe von Luftsauerstoff in oxidiertes Coenzym Q₁₀ überführt.

- 17 Zwar fehle in der NK5 eine Angabe zum Anteil reduzierten Coenzym Q₁₀ in der Zellkultur. In Beispiel 3 der NK5 werde aber mit *Pseudomonas denitrificans* ein Mikroorganismus verwendet, der auch im Streitpatent als ein für das Verfahren nach Patentanspruch 31 geeigneter Mikroorganismus angesehen werde, da dieser nach den Angaben in Tabelle 2 des Streitpatents 85 Molprozent an reduziertem Coenzym Q₁₀ enthalte. Da nach dem Streitpatent allgemein übliche Kultivierungsbedingungen ausreichend seien, um einen solchen Gehalt an reduziertem Coenzym Q₁₀ zu erhalten, werde nach dem Grundsatz, dass gleiche Arbeitsweisen bei Verwendung identischer Edukte regelmäßig zu identischen Produkten führten, auch mit den in Beispiel 3 der NK5 verwendeten Bakterien der Gattung *Pseudomonas denitrificans* der in Merkmal 1.2 genannte Prozentsatz an reduziertem Coenzym Q₁₀ erhalten. Diese Annahme stehe auch im Einklang mit dem Vortrag der Beklagten im Verletzungsverfahren vor dem Landgericht Düsseldorf, wo sie (als Klägerin) geltend gemacht habe, dass ein Gehalt an reduziertem Coenzym Q₁₀ nach Merkmal 3 keine speziellen Kultivierungsbedingungen erfordere, sondern ein Fachmann, der einen im Streitpatent genannten Mikroorganismus auswähle und diesen entsprechend den Vorgaben im Stand der Technik kultiviere, regelmäßig einen Anteil von nicht weniger als 70 Molprozent an reduziertem Coenzym Q₁₀ erhalte.

18 Es möge zwar sein, dass es der Beklagten bei Nacharbeitung des Beispiels 3 nicht möglich gewesen sei, reduziertes Coenzym Q₁₀ zu isolieren. Angesichts des mehrfachen Hinweises in der NK5 auf dieses Zwischenprodukt gebe dies aber keinen Anlass, an der Realisierung des Beispiels 3 zu zweifeln. Auch für die von der Beklagten behauptete Kultivierung unter teilweise anaeroben Bedingungen gebe es keinen Anhalt. Dem Fachmann sei bekannt, dass es sich bei *Pseudomonas denitrificans* um einen Mikroorganismus handle, der zum Überleben Sauerstoff benötige, so dass er die Kultivierung nach Beispiel 3 der NK5 ohne weiteres mit einer rein aeroben Kultivierung verbinde.

19 Das nach Hilfsantrag I gegenüber der erteilten Fassung zusätzlich vorgesehene Merkmal, dass die Kultivierung der Mikroorganismen aerob durchzuführen sei, sei hiernach ebenfalls nicht geeignet, die Neuheit des Gegenstands des Streitpatents zu begründen.

20 Ebenso wenig sei die nach Hilfsantrag II vorgesehene Beschränkung auf die in Merkmal 3.2 genannte Verfahrensalternative neu gegenüber der NK5, da dort für die Gewinnung des oxidierten Coenzym Q₁₀ aus der mit reduziertem Coenzym Q₁₀ angereicherten Zwischenstufe dieselbe Reihenfolge wie in Merkmal 3.2 vorgesehen sei.

21 III. Diese Beurteilung hält der Überprüfung im Berufungsverfahren stand.

22 1. Das Patentgericht ist zu Recht zu dem Ergebnis gelangt, dass der Gegenstand von Patentanspruch 31 nicht neu ist. Er wird durch die japanische Offenlegungsschrift Sho-53-133687 (NK5) vorweggenommen, die ein Verfahren zur Aufreinigung von Coenzym Q beschreibt, bei dem reduziertes Coenzym Q mit porösem Kunstharz aufbereitet und anschließend oxidiert wird.

23 a) Die Merkmalsgruppe 1 ist in NK5 offenbart. Nach den Feststellungen des Patentgerichts führt die Nacharbeitung des Ausführungsbeispiels 3, bei dem Bakterien der Gattung *Pseudomonas* (*Pseudomonas denitrificans*) kultiviert werden, zu einer Zellkultur, die reduziertes Coenzym Q₁₀ zu einem Anteil von wenigstens 70 Molprozent des gesamten produzierten Coenzym Q₁₀ enthält.

24 Diese Feststellung des Patentgerichts ist für das Berufungsverfahren bindend (§ 117 PatG i.V.m. § 529 Abs. 1 Nr. 1 ZPO) und hält den Angriffen der Berufung stand.

25 Nach § 529 Abs. 1 Nr. 1 ZPO hat das Berufungsgericht seiner Verhandlung und Entscheidung die vom Gericht des ersten Rechtszugs festgestellten Tatsachen zu Grunde zu legen, soweit nicht konkrete Anhaltspunkte Zweifel an der Richtigkeit und Vollständigkeit der entscheidungserheblichen Feststellungen begründen und deshalb eine erneute Feststellung gebieten. Letzteres ist hier nicht der Fall.

26 aa) Gegen die Annahme des Patentgerichts, dass die in Merkmal 1.1 genannten Bestandteile des Kulturmediums die üblichen und für ein optimales Wachstum von Mikroorganismen essentiellen seien und dass dies durch die entsprechenden Erläuterungen in der NK2 (Sp. 2 Z. 2 bis 17) belegt sei, ist ebenso wenig zu erinnern wie gegen seine Annahme, dass auch für das Ausführungsbeispiel 3 mangels näherer Ausführungen zur Zusammensetzung von der Verwendung eines derartigen Standardmediums auszugehen sei.

27 Die Rüge der Berufung, NK2 offenbare nicht, dass das Kulturmedium eine Phosphorquelle enthalte, ist unbegründet. Die Beklagte selbst hat - worauf die Berufungserwiderung verweist - im zwischen den Parteien anhängigen Verletzungsverfahren vor dem Landgericht Düsseldorf ein wissenschaftliches Gut-

achten von Prof. T. vorgelegt, in dem die in Merkmal 1.1 genannten Bestandteile als notwendige Elemente jedes Kulturmediums bezeichnet werden (NK23 Rn. 17, 19). Die NK2 führt im Übrigen als möglichen Bestandteil u. a. Ammoniumphosphat auf (Sp. 2 Z. 14), das auch in der Streitpatentschrift als mögliche Phosphorquelle genannt wird. Im Übrigen weist die Streitpatentschrift darauf hin, dass in den natürlichen Komponenten eines Kulturmediums, wie beispielsweise Hefeextrakt, Phosphorquellen enthalten sein können. Hefeextrakt wird aber auch von der NK2 als Bestandteil vorgeschlagen (Sp. 2 Z. 16).

28 bb) Keinen Bedenken begegnet auch die weitere Annahme des Patentgerichts, dass *Pseudomonas denitrificans* ein dem Fachmann bekannter Mikroorganismus ist, der während seiner Kultivierung Sauerstoff zum Überleben benötigt und deshalb eine aerobe Kultivierung erfordert.

29 Die Beklagte kann insoweit mit ihrem Einwand, der vermeintliche Sauerstoffbedarf der in der NK5 verwendeten Mikroorganismen sei kein Beleg dafür, dass diese unter den in Abs. 47 der Beschreibung des Streitpatents genannten Bedingungen aerob kultiviert worden seien, nicht durchdringen. Soweit sie geltend macht, dass die Verwendung von *Pseudomonas denitrificans* als Mikroorganismus nichts über die Menge an zugeführtem Sauerstoff aussage und dass nach dem Stand der Technik zur Kultivierung einer Vielzahl von Mikroorganismen eine beschränkte Sauerstoffzufuhr als ausreichend oder sogar als erforderlich erachtet werde, ist darauf hinzuweisen, dass das Verständnis des Streitpatents von einer aeroben Kultivierung - wie oben dargelegt - dem entspricht, was der Fachmann üblicherweise unter einer aeroben Kultivierung versteht. Insbesondere ist der Streitpatentschrift nichts dafür zu entnehmen, dass das erfindungsgemäße Verfahren eine besonders starke Belüftung voraussetzt. Die Schlussfolgerung des Patentgerichts, die Verwendung der dem Fachmann als aerobe Mikroorganismen bekannte Bakterien der Gattung *Pseudomonas*

denitrificans spreche dafür, dass sich die Kulturbedingungen der NK5 nicht von denjenigen des Streitpatents unterscheiden, ist daher nicht zu beanstanden. Auch der Einwand der Beklagten, dass nach der NK5 signifikante Mengen von reduziertem Coenzym Q₁₀ erst durch die Zugabe eines Reduktionsmittels nach der Kultivierung gebildet würden, führt zu keiner anderen Beurteilung. Wie bereits das Patentgericht ausgeführt hat, werden die Reduktionsmittel im Beispiel 3 der NK5 erst beim Aufschluss der Zellen zugegeben, nachdem die Kultivierung der Mikroorganismen abgeschlossen ist, so dass aus der Verwendung der Reduktionsmittel in der NK5 keine Rückschlüsse auf die Bedingungen gezogen werden können, unter denen die Kultivierung erfolgt ist. Insbesondere kann hieraus nicht auf eine anaerobe Kultivierung geschlossen werden.

30 cc) Ebenso wenig ist auch die Feststellung des Patentgerichts zu beanstanden, dass die Kultivierung von *Pseudomonas denitrificans* unter üblichen - aeroben - Kulturbedingungen einen Anteil reduzierten Coenzym Q₁₀ von mindestens 70 Molprozent des Coenzym zum Ergebnis hat und deswegen davon ausgegangen werden kann, dass auch bei der Nacharbeitung von Beispiel 3 der NK5 ein Anteil reduzierten Coenzym Q₁₀ in dieser Höhe erhalten wird.

31 Wie das Patentgericht überzeugend ausgeführt hat, ergibt sich ein Indiz dafür, dass diese Feststellung zutrifft, schon aus der Beschreibung des Streitpatents selbst. In der dort wiedergegebenen Tabelle 2 wird angegeben, dass mit *Pseudomonas denitrificans* ein Anteil von reduziertem Coenzym Q₁₀ von 85 Molprozent erreicht werden könne. Soweit die Beklagte dies unter Berufung darauf entkräften will, das Patentgericht habe unzutreffend angenommen, dass bei der NK5 und dem Streitpatent die Kulturen unter übereinstimmenden - üblichen - Bedingungen angelegt worden seien, kann sie damit keinen Erfolg haben. Denn wie bereits ausgeführt unterscheiden sich die Kulturbedingungen des Streitpatents nicht von den für die Kultivierung von Mikroorganismen übli-

chen, dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannten Bedingungen. Ferner wird die Richtigkeit der Feststellung, dass die Kultivierung von *Pseudomonas denitrificans* unter üblichen Kulturbedingungen zum Erhalt mikrobieller Zellen mit einem Anteil reduzierten Coenzym Q_{10} gemäß Merkmal 1.2 führt, durch den Vortrag der Beklagten selbst indiziert. So führt sie im Verletzungsverfahren zwischen den Parteien in ihrem Schriftsatz vom 25. Oktober 2011 aus, dass die Verletzungsbeklagte fehl gehe, wenn sie annehme, dass im Streitpatent ganz spezielle, auf den jeweiligen Mikroorganismus abgestimmte Kultivierungsbedingungen eine Voraussetzung für einen Anteil von 70 Molprozent reduzierten Coenzym Q_{10} seien. Der Verweis auf die Kultivierungsbedingungen sei lediglich als Hinweis auf allgemein vernünftige Bedingungen zu verstehen (NK20, S. 2 Abs. 1 aE). Im Streitpatent werde beschrieben, dass bestimmte Mikroorganismen grundsätzlich einen Anteil von reduziertem Coenzym Q_{10} von mehr als 70 Molprozent produzierten. Die in der Streitpatentschrift aufgeführten Ergebnisse (Tabellen 1 bis 3, Abs. 115) seien auch nicht das Resultat ausgiebiger Testreihen der Klägerin, mit denen sie spezielle Kultivierungs- und Fermentationsbedingungen ermittelt hätte. Vielmehr werde eine allgemeine Versuchsanordnung beschrieben, wie sie der Fachmann durchweg wählen würde. Dementsprechend zeigten die dort genannten Mikroorganismen selbst dann ein Verhältnis von 70 Molprozent reduzierten Coenzym Q_{10} , wenn die Kultivierungsbedingungen nicht für den einzelnen Mikroorganismus optimiert oder speziell festgelegt seien. Wenn daher ein Fachmann entsprechende Mikroorganismen nach dem Stand der Technik kultiviere, werde er regelmäßig einen Anteil von reduziertem Coenzym Q_{10} von 70 Molprozent erhalten. Die im Streitpatent genannten Bedingungen seien nicht zwingend einzuhalten.

32 Die Beweiskraft dieser Indizien vermag die Beklagte weder durch den beim Patentgericht vorgelegten Versuchsbericht noch durch den im Berufungsverfahren vorgelegten "Experimentalbericht" (Anlage HE1) und die Ergänzung

hierzu (Anlage HE3) zu erschüttern. Die Rüge der Beklagten, das Patentgericht habe sich nicht mit dem von ihr vorgelegten Versuchsbericht auseinandergesetzt, ist unbegründet. Das Patentgericht hat den Bericht gewürdigt und ist insoweit zu dem Ergebnis gelangt, der Umstand, dass es der Beklagten bei der Nacharbeitung des Beispiels 3 der NK5 nicht gelungen war, reduziertes Coenzym Q₁₀ zu isolieren, gebe keinen Anlass, daran zu zweifeln, dass mit dem in diesem Beispiel geschilderten Verfahren reduziertes Coenzym Q₁₀ isoliert gewonnen werden könne. Das Patentgericht hat diese Annahme darauf gestützt, dass der Erhalt von reduziertem Coenzym Q₁₀ im Beispiel 3 der NK5 nicht nur beiläufig erwähnt, sondern vielmehr unter Verwendung der chemisch eindeutigen Bezeichnung 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenylhydroquinon und der Angabe der erhaltenen Menge und des Reinheitsgrads gezielt herausgestellt werde, dass mit dem Verfahren reduziertes Coenzym Q₁₀ isoliert als Zwischenprodukt erhalten werde. Der im Berufungsverfahren vorgelegte "Experimentalbericht" (Anlage HE1) bestätigt, dass der patentgemäße Mindestanteil von reduziertem Coenzym Q₁₀ gemäß Merkmal 1.2 jedenfalls bei hinreichender Belüftung übertroffen wird. Schließlich kann auch aus dem von der Beklagten im Verletzungsverfahren vorgelegten Gutachten von Prof. T. geschlossen werden, dass mit der Kultivierung von Coenzym Q₁₀ produzierenden Mikroorganismen die in Tabelle 2 des Streitpatents genannten Werte, die sogar über dem nach Merkmal 1.2 patentgemäßen Wert liegen, erreicht werden, ohne dass hierfür besondere Kulturbedingungen erforderlich wären. So geht das Gutachten in Bezug auf den von der Klägerin zu 1 in der angegriffenen Ausführungsform verwendeten Mikroorganismus *Rhodopseudomonas palustris* ohne weiteres, d.h. insbesondere ohne auf hierfür etwa erforderliche besondere Kulturbedingungen hinzuweisen, davon aus, dass dieser, wie in Tabelle 2 des Streitpatents angegeben, die reduzierte Form des Coenzym Q₁₀ zu einem Anteil von 90% des gesamten Coenzym produziert (NK23 Rn. 22 bis 26).

- 33 b) Die nach Merkmal 2 optional vorgesehene Zerstörung der durch die Kultivierung erhaltenen mikrobiellen Zellen wird durch die NK5 ebenfalls offenbart. So ist in Beispiel 3 der NK5 vorgesehen, dass die aus der Kultur nach der Zentrifugation gewonnene feuchte Zellpaste in Gegenwart von Natriumhydroxid und Pyrogallol erhitzt und mit einer Lösung aus Hexan und Methanol extrahiert wird (S. 8 Z. 23 bis 28). Die Feststellung des Patentgerichts, dass es sich dabei um ein dem Fachmann bekanntes konventionelles Zellzerstörungsverfahren handle, das sich beispielsweise auch der US-amerikanischen Patentanmeldung 3 769 170 (NK2) entnehmen lasse, greift die Berufung nicht an, und sie lässt auch keine Rechtsfehler erkennen. Im Übrigen weist auch das Streitpatent, das für den ohnehin nur optional vorgesehenen Verfahrensschritt der Zerstörung der mikrobiellen Zellen kein bestimmtes Verfahren vorsieht, diese Methode als eine von mehreren in Betracht kommenden Möglichkeiten aus (Beschr. Abs. 63).
- 34 c) Schließlich hat das Patentgericht ebenfalls zutreffend angenommen, dass Merkmal 3 durch die NK5 in der Variante von Merkmal 3.2 offenbart wird. Die Rüge der Berufung, das Patentgericht habe zu Unrecht in Beispiel 3 der NK5 den Oxidationsschritt des Beispiels 1 hineininterpretiert, ist unbegründet.
- 35 In Beispiel 3 der NK5 wird nach der Zerstörung der mikrobiellen Zellen die das reduzierte Coenzym Q₁₀ enthaltende Zwischenstufe zunächst mit einer Mischung aus Hexan und Methanol und anschließend mit Aceton extrahiert. Nach Abzug des Acetons werde - so führt die NK5 weiter aus - eine ölartige, reduziertes Coenzym Q₁₀ enthaltende Substanz erhalten, die im Folgenden in gleicher Weise behandelt werden soll wie in Beispiel 1. In Beispiel 1 wird das reduziertes Coenzym Q₁₀ enthaltende Fett zunächst chromatographisch aufgereinigt, anschließend werden Lösungsmittel herausdestilliert und danach wird das so behandelte Produkt oxidiert, indem ihm 30 Minuten lang bei Raumtem-

peratur unter Rühren Luft zugeführt wird. Da das nach Beispiel 3 erhaltene Produkt dem Ausgangsprodukt in Beispiel 1 entspricht, und nach den Angaben in Beispiel 3 wie dieses behandelt werden soll, ist der in Beispiel 1 beschriebene Oxidationsschritt auch in Beispiel 3 durchzuführen und wird damit auch dort offenbart. Von einem nicht gerechtfertigten Hineininterpretieren dieses Verfahrensschritts in den in Beispiel 3 gezeigten Verfahrensablauf kann daher keine Rede sein.

36 2. Das Patentgericht hat den Gegenstand von Patentanspruch 31 in der Fassung der Hilfsanträge I und II zu Recht mangels Neuheit als nicht patentfähig erachtet. Das in beiden Hilfsanträgen zusätzlich aufgenommene Kriterium der aeroben Kultivierung ergibt sich für den Fachmann aus der NK5, da ihm bekannt ist, dass die dort verwendeten Mikroorganismen nur unter aeroben Bedingungen gedeihen. Die in Hilfsantrag II aufgenommene Beschränkung des abschließenden Verfahrensschritts auf die in Merkmal 3.2 genannte Variante ist - wie oben dargelegt - ebenfalls bereits durch die NK5 offenbart.

37 3. Ob sich der Prüfungsumfang des Berufungsgerichts nach § 117 PatG in Verbindung mit den entsprechend anzuwendenden Vorschriften der § 529 Abs. 1 Nr. 2, § 531 Abs. 2 Satz 1 Nrn. 1 bis 3 ZPO auf die mit der Berufungsbegründung eingereichten Hilfsanträge III, IV und V erstreckt, kann dahin gestellt bleiben. Auch wenn der Gegenstand von Patentanspruch 31 in der Fassung dieser Hilfsanträge möglicherweise neu ist, ist seine Patentfähigkeit jedenfalls deshalb zu verneinen, weil er dem Fachmann durch den Stand der Technik nahegelegt war. Die Beklagte hat insoweit in der Berufung auch nichts dargelegt, was auf eine erfinderische Tätigkeit schließen lassen könnte.

38 a) Hilfsantrag III beschränkt das erfindungsgemäße Verfahren ausgehend von Hilfsantrag I auf bestimmte Mikroorganismen, die neben anderen im

erteilten Patentanspruch 54 genannt sind, der in der mit Hilfsantrag III verteidigten Fassung entfallen soll. Dies vermag die Patentfähigkeit des Gegenstands von Patentanspruch 31 nicht zu begründen. Denn zumindest ein Teil der genannten Mikroorganismen war im Stand der Technik bereits als Coenzym-Q₁₀-Produzenten bekannt. So offenbart die NK1 die Kultivierung von Bakterien der Gattung Rhodospseudomonas. Die NK2 beschreibt die Kultivierung von Bakterien der Gattungen Sporobolomyces und Trichosporon. In der als NK4 vorgelegten Veröffentlichung (Yoshida et al., Production of ubiquinone-10 using bacteria, J. Gen. Appl. Microbiol. 1998, Bd. 44, S. 19-26) wird der Bakterienstamm Rhodobacter sphaeroides als ausgezeichneter Coenzym-Q₁₀-Produzent genannt (vgl. Einl. der NK4).

39 b) Hilfsantrag IV entspricht Hilfsantrag III mit dem Unterschied, dass bei Merkmal 3 nur die Variante 3.2 beansprucht werden soll. Diese Fassung ist aus den gleichen Gründen wie die Fassung nach den Hilfsanträgen III und II nicht als patentfähig anzusehen.

40 c) Hilfsantrag V setzt auf Hilfsantrag IV auf, beschränkt die Mikroorganismen jedoch auf Hefen. Die Möglichkeit, Hefen zur Gewinnung von Coenzym Q₁₀ zu kultivieren, wird bereits in der NK2 offenbart (Sp. 1 Z. 31; Sp. 5 Z. 55 bis Sp. 6 Z. 1-19).

41 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG in Verbindung mit § 97 Abs. 1 ZPO.

Meier-Beck

Gröning

Bacher

Hoffmann

Kober-Dehm

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 07.11.2012 - 3 Ni 21/11 (EP) verbunden mit 3 Ni 39/11 (EP) -