

# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am  
30. Januar 2001

3 Ni 40/99(EU)

---

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

**betreffend das europäische Patent 0 401 747**

**(DE 690 25 803)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 30. Januar 2001 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dipl.-Ing. Hellebrand sowie der Richter Dipl.-Chem. Dr. Vogel, Dipl.-Chem. Dr. Wagner, der Richterin Sredl und des Richters Dipl.-Chem. Dr. Feuerlein

für Recht erkannt:

Das europäische Patent 0 401 747 wird im Umfang des Patentanspruchs 11 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland teilweise für nichtig erklärt.

Im übrigen wird die Klage abgewiesen.

Von den Kosten des Rechtsstreits tragen die Klägerin 3/4 und der Beklagte 1/4.

Das Urteil ist für die Klägerin gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 275.000,- DM und für den Beklagten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 825.000,- DM vorläufig vollstreckbar.

#### **Tatbestand:**

Der Beklagte ist eingetragener Inhaber des am 5. Juni 1990 angemeldeten europäischen Patents 0 401 747 (Streitpatent), für das er die Priorität der amerikanischen Patentanmeldung 362354 vom 6. Juni 1989 in Anspruch genommen hat. Das Streitpatent betrifft nach der deutschen Bezeichnung die Verwendung von Rapamycin, dessen Derivaten und Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Transplantatabstoßung bei Säugetieren und umfaßt 11 Patentansprüche. Patentanspruch 1 lautet in deutscher Übersetzung:

"1. Verwendung von Rapamycin für die Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren einer Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung in einem Säugetier, das dessen bedarf."

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 10 und des Patentanspruchs 11, der eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament betrifft, wird auf die Streitpatentschrift verwiesen.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil die Verwendung von Rapamycin wegen Äußerungen des Erfinders vor dem Prioritätszeitpunkt nicht mehr neu sei, zumindest aber nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Dies gelte auch für die pharmazeutische Zusammensetzung nach Patentanspruch 11. Zudem offenbare das Streitpatent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig, daß ein Fachmann sie ausführen könne, soweit das Streitpatent auch Prodrugs und Derivate von Rapamycin umfasse. Zur Begründung bezieht sich die Klägerin im wesentlichen auf

- NiK4 R. R. Martel et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. 55 (1977), S. 48-51,
- NiK9 eidesstattliche Erklärung von Dr. S. N. Sehgal,
- NiK10 Erklärung von Dr. C. C. Bansbach (Erteilungsakten des Streitpatents, Blatt 79-91)
- NiK12 R. E. Morris et al., Med.Sci.Res. 17 (1989), S. 609-610,
- NiK14 BE-PS 877 700,
- NiK15 M. J. Staruch et al., FASEB J., Bd. 3 Nr. 4 (1989), S. A 813, Abstract 3411,
- NiK16 F. J. Dumont et al., FASEB J., Bd. 3 Nr. 4 (1989), S. A 1131, Abstract 5256,
- NiK28 J. Klein, "Immunology : The Science of Self-Nonself Discrimination", John Wiley & Sons, 1982
- NiK50 Gutachtliche Stellungnahme Prof. Dr. Peter,

NiK51 M. E. Rosenthale et al., Arch. int. Pharmacodyn. 179 (1969) S. 251-275.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 401 747 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären,

hilfsweise, das europäische Patent 0 401 747 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland dadurch teilweise für nichtig zu erklären, daß in die Ansprüche ein Disclaimer der Form "ausgenommen Derivate von Rapamycin" aufgenommen wird,

äußerst hilfsweise, das europäische Patent 0 401 747 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland dadurch teilweise für nichtig zu erklären, daß Bezugnahmen auf Derivate in der Bezeichnung der Erfindung und in der Beschreibung gestrichen werden.

Der Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Er tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält das Streitpatent für patentfähig.

In der mündlichen Verhandlung regt er hilfsweise an, Patentanspruch 11 folgende Fassung zugrunde zu legen:

"11. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament, umfassend eine Kombination von (a) Rapamycin und

(b) einem oder mehreren chemotherapeutischen Agenzien, die aus der aus Azathioprin, Corticosteroiden, Cyclosporin und FK506 bestehenden Gruppe ausgewählt worden sind, mit der Maßgabe, daß die Kombination nicht allein Rapamycin und Corticosteroid ist."

Weiter hilfsweise soll in Patentanspruch 11 das Wort "Cyclosporin" gestrichen werden.

Zur Begründung legt der Beklagte ua folgende Dokumente vor

- NiB14 "Statement of Investigator Form", Dr. Roy Calne,
- NiB15 Geheimhaltungsvereinbarung, Dr. Roy Calne,
- NiB16 "Statement of Investigator Form", Dr. Randall Morris,
- NiB17 Geheimhaltungsvereinbarung, Dr. Randall Morris.

### **Entscheidungsgründe:**

Die zulässige Klage erweist sich als teilweise begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit führt zur teilweisen Nichtigerklärung des Streitpatents im Umfang des Patentanspruchs 11, Art II § 6 Abs 1 Nr 1 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit a, Art 54 EPÜ.

Im übrigen war die Klage abzuweisen, weil nach Auffassung des Senats das Streitpatent im Hinblick auf die Patentansprüche 1 bis 10 patentfähig ist und der im Zusammenhang mit Derivaten von Rapamycin hilfsweise weiter vorgetragene Nichtigkeitsgrund der fehlenden Offenbarung nicht zur teilweisen Nichtigerklärung des Streitpatents führen kann, Art II § 6 Abs 1 Nr 2 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit b EPÜ.

I.

**1)** Das Streitpatent betrifft die Verwendung von Rapamycin für die Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung von Organ- oder Gewebeabstoßungsreaktionen bei Säugetieren.

In der klinischen Praxis wird zur Verhinderung dieser Komplikation bei Transplantationen eine Kombinationstherapie angewendet, die aus kleinen Dosen der Wirkstoffe Azathioprin, Cyclosporin und Corticosteroiden besteht. Diese Wirkstoffe sowie poly- oder monoklonale anti-Lymphozyten-Antikörper-Präparate rufen jedoch erhebliche Nebenwirkungen hervor oder haben sich als wirkungslos erwiesen.

Das Pilzprodukt FK506 besitzt zwar eine immunsuppressive Aktivität bei Tieren. Die Toxizität war jedoch so hoch, daß klinische Versuche nicht durchgeführt werden konnten (StrPS S 3 Z 15-18). Rapamycin weist eine gewisse Strukturähnlichkeit mit FK506 auf, das sowohl antifungale als auch Antitumor-Eigenschaften besitzt, und inhibiert in einer von FK506 und Cyclosporin abweichenden Weise sowohl zwei experimentelle Immunopathien als auch die Maus-T-Zellaktivierung (StrPS S 3 Z 25-37). Ein Hinweis auf Zusammenhänge mit der Inhibierung von Transplantatabstoßungen oder der Toxizität immunsuppressiver Mittel findet sich in den Veröffentlichungen allerdings nicht.

**2)** Vor diesem Hintergrund ist es Aufgabe des Streitpatents (S 3 Z 38 bis 42), ein Medikament zum Erhöhen der Akzeptanz von Allotransplantaten (oder zum Inhibieren der Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung) bei Säugetieren bereitzustellen, indem eine wirksame Verbindung mit niedriger Toxizität für seine Herstellung verwendet wird. Darüber hinaus soll die Toxizität anderer herkömmlicher chemotherapeutischer Mittel zum Inhibieren der Transplantatabstoßung herabgesetzt werden, indem sie mit einer wirksamen Verbindung niedrigerer Toxizität kombiniert werden.

**3)** Zur Lösung beschreibt Patentanspruch 1

die Verwendung von Rapamycin

für die Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren einer Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung in einem Säugetier, das dessen bedarf.

## II.

1) Die Klage konnte nur im Umfang des Patentanspruchs 11 Erfolg haben.

Patentanspruch 11 gemäß Hauptantrag sowie die hilfsweise vorgelegten Fassungen sind auf eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament gerichtet. Dieser Patentanspruch gewährt Stoffschutz im Sinne der ersten medizinischen Indikation, da er nicht auf die Verwendung der Wirkstoffkombination zum Inhibieren einer Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung beschränkt ist, sondern jede beliebige Indikation einschließt.

a) Zum Anspruch 11 gemäß Hauptantrag

Die pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament, umfassend eine Kombination von (a) Rapamycin und (b) einem oder mehreren chemotherapeutischen Agenzien, die aus der aus Azathioprin, Corticosteroiden, Cyclosporin und FK506 bestehenden Gruppe ausgewählt worden sind, nach Patentanspruch 11 gemäß Hauptantrag ist im Hinblick auf die Entgegenhaltung NiK14 (BE-PS 877 700) nicht neu.

Das belgische Patent 877 700 (NiK14) erfaßt Kombinationspräparate von Rapamycin mit anderen Arzneimittelwirkstoffen (siehe Patentansprüche 6 bis 9 iVm Seite 7). Zu den Mitteln, die hier speziell genannt werden, gehören ua Antimetabolite, wie Mercaptopurin (NiK14 S 7 Mitte), und Corticosteroide, wie Prednison (NiK14 S 7 unten). Ein Erzeugnisschutz für Arzneimittel setzt voraus, daß der Stoff oder das Stoffgemisch entweder gänzlich oder auf dem Gebiet der Therapie neu

sind. Dies ist für die beanspruchte Kombination von Rapamycin mit Corticosteroiden jedoch nicht der Fall, weil das Stoffgemisch Rapamycin mit Corticosteroiden in dem belgischen Patent 877 700 (NiK14) bereits zur Behandlung von Tumoren, also als Arzneimittel, verwendet wird. Der Gegenstand nach Patentanspruch 11 gemäß Hauptantrag ist somit im verteidigten Umfang nicht mehr neu und daher rechtsbeständig.

b) Zum Patentanspruch 11 gemäß den Hilfsanträgen

In der mündlichen Verhandlung hat der Beklagte im Hinblick auf die Druckschrift NiK14 angeregt, dem Patentanspruch 11 folgende Fassung zu Grunde zu legen:

"Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament, umfassend eine Kombination von (a) Rapamycin und (b) einem oder mehreren chemotherapeutischen Agenzien, die aus der aus Azathioprin, Corticosteroiden, Cyclosporin und FK506 bestehenden Gruppe ausgewählt worden sind, mit der Maßgabe, daß die Kombination nicht allein Rapamycin und Corticosteroid ist."

Im Abstract 5256 (NiK16) wird über die immunsuppressive Wirkung von Rapamycin berichtet, wenn es zusammen mit Cyclosporin A oder FK506 eingesetzt wird. Es wird ua festgestellt, daß Rapamycin die suppressive Aktivität von Cyclosporin A auf die Proliferation, die IL-2-Bildung und die IL-2R-Expression in Mäuse-T-Zellen, die mit Ionomycin + PMA stimuliert wurden, potenziert. Selbst wenn man davon ausgeht, daß in diesem Abstract der Einsatz einer Kombination von Rapamycin und Cyclosporin A auf dem Gebiet der Therapie nicht explizit beschrieben wird, so ist deren gemeinsame Anwendung auf dem Gebiet der Therapie durch diese Druckschrift jedenfalls für einen Fachmann, hier zB für einen mit der Therapie von immunologischen Erkrankungen vertrauten Arzt, nahegelegt. Der Gegenstand des hilfsweise vorgelegten Patentanspruchs 11 beruht somit im verteidigten Umfang nicht auf erfinderischer Tätigkeit und ist daher nicht rechtsbeständig.

Auch das Streichen des Wortes "Cyclosporin" im Patentanspruch 11 kann hier nicht weiterhelfen, wie es der Beklagte weiter hilfsweise beantragt hat.

Das belgische Patent 877 700 (NiK14) betrifft nach den Patentansprüchen 6 bis 9 iVm Seite 7 eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung als Medikament, umfassend eine Kombination von Rapamycin und antineoplastischen Mitteln. Als antineoplastische Mittel werden neben Corticosteroiden ua auch Antimetabolite eingesetzt. Schon auf Grund dieses Hinweises ist es nach Auffassung des Senats für den Fachmann naheliegend, Rapamycin mit Azathioprin, das ein bekannter Antimetabolit ist (vgl J. Klein aaO (NiK28), insb Fig 12.22 Mitte), zu kombinieren. Dies gilt um so mehr, als diesem Fachmann bekannt ist, daß Azathioprin ein Zytostatikum ist, das in vivo fast vollständig in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird (J. Klein aaO S 488 Abs 1) und dessen pharmakologische Wirkungen weitgehend denen des 6-Mercaptopurin entsprechen. Mercaptopurin ist gemäß Patentanspruch 9 der belgischen Patentschrift 877 700 (NK14) sogar ein besonders bevorzugt eingesetzter Antimetabolit. Die Stoffgemische Rapamycin mit Cyclosporin A oder FK506 werden darüber hinaus im Abstract 5256 (NiK16) untersucht. Der Gegenstand nach Patentanspruch 11 ist daher auch dann mangels Erfindungshöhe nicht rechtsbeständig, wenn das Wort "Cyclosporin" gestrichen wird.

**2)** Im übrigen war die Klage abzuweisen, da der Senat der Ansicht ist, daß der Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit dem Streitpatent insoweit nicht entgegensteht.

a) Offenkundige Vorverlautbarung

Nach der eidesstattlichen Erklärung von Dr. S. N. Sehgal (NiK9) fragte der Erfinder des Streitpatents Sir C... vor März 1988 wegen einer Probe von Rapamycin bei der Firma W... an. Mit dieser Probe von Rapamycin wollte er die Eignung von Rapamycin für die Verhütung der Transplantatabstoßung untersuchen. Nachdem die Firma W... beschlossen hatte, die Entwicklung von Rapamycin als

Arzneimittel zur Verhütung der Transplantatabstoßung voranzutreiben, erhielt Sir C... im Mai 1988 eine Probe von Rapamycin. Die Firma W... hat sich daraufhin noch an Dr. M..., Sachverständigen auf dem Gebiet der Transplantation, gewandt, damit er ebenfalls die in Rede stehende Eigenschaft von Rapamycin untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen von Dr. M... sind am 27. Mai 1989, also bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents (06.06.1989), als "Letter to the Editor" bei Medical Science Research (NiK12) eingegangen. Auf der Grundlage dieser Tatsachen ist die Klägerin der Auffassung, daß damit der Patentanspruch 1 des angegriffenen Patents, der keine weiteren technischen Merkmale außer der Verwendung von Rapamycin zur Transplantatabstoßung enthalte, letztlich durch Verlautbarungen von Sir C... selbst so wie von S... neuheitsschädlich vorweggenommen sei.

i) Die Anfrage des Erfinders des Streitpatents Sir C... bei der Firma W... wegen einer Probe von Rapamycin zur Untersuchung des Einflusses dieser Substanz auf die Transplantatabstoßung hat die Erfindung noch nicht der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Der Informationsaustausch zwischen dem Erfinder Sir C... und der Firma W... kam unter den in der pharmazeutischen Industrie üblichen vertraulichen Umständen zustande. Ein Wissenschaftler, der mit einem Unternehmen zur Entwicklung neuer Anwendungsmöglichkeiten eines Arzneistoffs zusammenarbeiten möchte, muß nämlich nach aller Lebenserfahrung vor einer genaueren vertraglichen Regelung zumindest die Zielrichtung seiner Untersuchungen offenbaren. Diese Vorabsprachen müssen schon deshalb als vertraulich eingestuft werden, da beide Parteien an einer wirtschaftlichen Verwertung der zukünftigen Erfindung interessiert sind (vgl. BGH GRUR 1959, 178 - Heizpreßplatte; GRUR 1962, 518 - Blitzlichtgerät); GRUR 1978, 297 - Hydr. Kettenbandantrieb). Darüber hinaus unterzeichnete Sir C... am 4. März 1988 ein sogenanntes "Statement of Investigator Form" (NiB14), in dem sich der Erfinder ua verpflichtete, die Firma W... im voraus von jeder Publikation, die sich aus dieser Studie ergeben würde, zu informieren. Die Weitergabe von toxikologischen Daten über Rapamycin wird in ei-

ner Geheimhaltungsvereinbarung (NiB15), unterschrieben am 6. August 1988, geregelt. Es ist somit offensichtlich, daß die Zusammenarbeit zwischen Sir C... und der Firma W... als vertraulich eingestuft werden muß.

ii) Der Auftrag der Firma W... an M..., einem Sachverständigen auf dem Gebiet der Transplantation, die in Rede stehenden Eigenschaften von Rapamycin parallel zu Sir C... zu untersuchen, kann nicht in dem Sinne verstanden werden, daß damit die Erfindung der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden ist.

Dr. M... war, als er den Auftrag erhielt, kein willkürlicher Dritter, sondern ein externer Wissenschaftler, der um ein Gutachten gebeten und auf diese Weise in das Projekt einbezogen wurde. Alle Informationen, die während der Zusammenarbeit bei der Entwicklung eines neuen Arzneimittels ausgetauscht werden, sind in der Regel nicht als der Öffentlichkeit zugänglich anzusehen. Es ist sogar davon auszugehen, daß bei den an einer Zusammenarbeit beteiligten Personen auch ohne spezielle vertragliche Vereinbarungen darüber Einverständnis besteht, dieses Wissen geheim zu halten (Benkard, PatG 9. Aufl, § 3 Rdn 68). Darüber hinaus unterzeichnete auch Dr. M... ein sogenanntes "Statement of Investigator Form" (NiB16) sowie eine Geheimhaltungsverpflichtung (NiB17). Diese Vertraulichkeit wurde auch dadurch nicht verletzt, daß Dr. M... seinen Mitarbeiter M1... eingeschaltet hat. Das besondere Vertrauensverhältnis zwischen diesen Wissenschaftlern begründet nämlich eine stillschweigende Geheimhaltungspflicht. Die Klägerin hat keine schlüssigen Beweise vorgelegt, die eine gegenteilige Meinung stützen könnten.

iii) Die bloße Tatsache, daß ein "Letter to the Editor" bei einer wissenschaftlichen Zeitschrift eingegangen ist, kann nicht bedeuten, daß damit dessen Inhalt bereits der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden ist.

Es ist üblich, daß die Redaktionen von wissenschaftlichen Zeitschriften die ihnen zugeschickten Artikel bis zum Veröffentlichungsdatum als vertraulich behandeln.

Daran ändert auch der Hinweis der Klägerin nichts, daß die Veröffentlichung von Briefen an den Herausgeber in dessen Ermessen liegt. Durch diese Aussage wird die übliche Vertraulichkeit vom Eingang eines Briefes an den Herausgeber bis zu dessen Publikation in keiner Weise eingeschränkt. Mit der Übersendung eines Artikels an einen Verleger nebst Zustimmung zur Veröffentlichung ist die Zugänglichkeit dieser Information für die Öffentlichkeit noch nicht gegeben, weil darin erst die Erlaubnis zum Zugänglichmachen, nicht aber das tatsächliche Zugänglichmachen liegt (Schulte PatG 5. Aufl § 3 Rdn 53 lit i, Benkard aaO, Rdn 57; BGH GRUR 1993, 466 - Preprint-Versendung). Da die eigentliche Publikation des "Letter to the Editor" bei Medical Science Research (NiK12) erst nach dem Prioritätsdatum erfolgte, belegt dieses Dokument weder eine offenkundige Vorverlautbarung, noch kann es die Neuheit des Streitpatentgegenstandes in Frage stellen.

#### b) Neuheit und erfinderische Tätigkeit

Die Verwendung von Rapamycin gemäß den Patentansprüchen 1 bis 10 findet sich in keiner der vorliegenden, vor dem Prioritätstag des Streitpatents veröffentlichten Entgegenhaltungen und wird daher durch diese nicht neuheitsschädlich getroffen.

Die Klägerin betrachtet als nächstkommenden Stand der Technik die Dokumente M2..., Ph... 55 (1977) 48 bis 51 (NiK4), St..., F..., Bd. 3, Nr. 4, (1989) S. A 831, Abstract 3411 (NiK15) und D..., F..., Bd. 3, Nr. 4, (1989) S. A 1131 Abstract 5256 (NiK16). Die anderen von der Klägerin in diesem Zusammenhang zitierten Druckschriften dokumentieren das allgemeine Fachwissen am Prioritätstag.

In der Publikation von M2... (1977) (NiK4) wird die Hemmung der Immunantwort durch Rapamycin beschrieben. Diese Hemmung wird durch Versuchsdaten belegt, die für drei verschiedene Tiermodelle (experimentelle allergische Enzephalitis (EAE), Adjuvans-Arthritis (AA), Bildung von IgE-artigen Antikörper-

pern) erhalten wurden und besonders aussagekräftig für die Wirkung des Mittels als Immunsuppressivum, und zwar speziell bei Autoimmunkrankheiten, sind. In diesem Dokument wird eine Hemmung der Transplantatabstoßung nicht erwähnt, so daß es die Neuheit des Anmeldungsgegenstandes nicht in Frage stellen kann.

Das F...-Abstract 3411 (NiK15) beschreibt Versuche, bei denen untersucht wird, ob sich die Proliferation von T-Zellen aus Mäusen nach Stimulation mit bestimmten Agenzien durch FK506, Cyclosporin A oder Rapamycin hemmen läßt. Eine Wirkung von Rapamycin auf die Transplantatabstoßung wird hier nicht erwähnt.

Das F...-Abstract 5256 (NiK16) betrifft Experimente, die dazu beitragen sollen, den Wirkungsmechanismus verschiedener immunsuppressiver Mittel aufzuklären. Dabei wird wiederum festgestellt, daß Rapamycin die T-Zellproliferation hemmt. Weiter wird ausgeführt, daß Rapamycin die suppressive Aktivität von Cyclosporin A auf die Proliferation, die Bildung des als Wachstumsfaktor für T-Zellen wirkenden Lymphokins IL-2 und die Expression des Rezeptors für diesen Wachstumsfaktor (IL-2R) potenziert. Eine Hemmung der Transplantatabstoßung durch Rapamycin wird nicht beschrieben.

Der von der Klägerin bestellte Gutachter Professor P... stellt in seiner Ausarbeitung (NiK50) zusammenfassend fest, daß der Fachmann bereits auf Grund der Arbeit von M2... (NiK4) ohne weiteres erkannt hätte, daß Rapamycin für die patentgemäße Indikation in Betracht komme. Mit Hilfe der Tiermodelle EAE und AA soll Rapamycin eindeutig als ein Mittel charakterisiert werden, das die von T-Zellen vermittelte Immunreaktion hemmt. Auch die FASEB-Abstracts NiK15 und NiK16 würden nach seiner Meinung bestätigen, daß Rapamycin imstande sei, die für die Transplantatabstoßung entscheidende T-Zellproliferation zu hemmen. Professor P... geht in seinem Gutachten davon aus, daß der Fachmann, hier ein Wissenschaftler mit abgeschlossenem Universitätsstudium der Biologie oder Medizin, zum Zeitpunkt der Patentanmeldung wußte, daß T-Zellen bei Immunreaktionen eine zentrale Rolle spielen würden und daß deren Aktivierung die Vor-

aussetzung für weitere Prozesse sei, die beispielsweise für die Abwehr von Krankheitserregern dienen würden. Auch die speziellen Bedingungen und Besonderheiten, die bei einer Abstoßungsreaktion gegen Fremdgewebe eine Rolle spielen, sollen 1989 in den Grundzügen weitgehend aufgeklärt gewesen sein. Schon diese Würdigung des Standes der Technik im Gutachten von Professor P... macht nach Auffassung des Senats deutlich, daß T-Zellen bei vielen verschiedenen Krankheiten eine zentrale Rolle spielen. Untersuchungen zum Einfluß eines Arzneimittels auf T-Zellen dürfen deshalb nicht zwangsweise als Vorversuche zur Eignung dieses Wirkstoffs zur Hemmung der Transplantatabstoßung betrachtet werden. Mit den experimentellen Ergebnissen der Druckschriften NiK4, NiK15 und NiK16 wird vielmehr versucht, den Wirkungsmechanismus von Rapamycin im Hinblick auf bekannte Indikationen, zB als fungizides Antibiotikum oder als Arzneimittel zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, aufzuklären. In diesen Dokumenten findet sich jedenfalls kein direkter Hinweis, daß auf der Grundlage dieser Daten das patentgemäße Anwendungsgebiet für Rapamycin erschlossen werden sollte. Nur eine rückwärtsschauende Betrachtungsweise läßt die Verwendung von Rapamycin zur Hemmung der Transplantatabstoßung im Hinblick auf NiK4, NiK15 und NiK16 als naheliegend erscheinen. Dies ist jedoch patentrechtlich nicht zulässig.

In den drei Dokumenten NiK4, NiK15 und NiK16 wird die immunsuppressive Wirkung von Rapamycin offenbart. Die Klägerin versucht glaubhaft zu machen, daß es auf der Grundlage dieses Standes der Technik für einen Fachmann naheliegend gewesen sei, Rapamycin als Mittel zur Verhinderung der Transplantatabstoßung zu verwenden. Trotzdem sind seit der Publikation von M2... (NiK4) und der ersten Veröffentlichung der Streitpatentschrift mehr als 12 Jahre vergangen. Obwohl bereits 1969 im Übersichtsartikel von R... (NiK51) vermutet wurde, daß sich die experimentelle allergische Enzephalitis zur Charakterisierung immunsuppressiver Arzneimittel, speziell zum Nachweis einer Aktivität des Arzneimittels bei der Transplantation, eignen könnte, konnte die Klägerin im Stand der Technik keinen expliziten Hinweis auf die Eignung von Rapamycin zu der im Streitpatent beanspruchten Verwendung nachweisen. Da am Prioritätstag des

Streitpatents schon seit mehreren Jahrzehnten ein großes Bedürfnis für wirksame Mittel zur Verhinderung der Transplantatabstoßung bestanden hat und die Fachwelt zur Befriedigung dieses Problems die vorliegende Lösung nicht in Erwägung gezogen hat, muß auch hierin ein Beweisanzeichen für Erfindungshöhe gesehen werden. Die historische Entwicklung zeigt sogar, daß Rapamycin als Antikrebsmittel entwickelt wurde. Auch dieser Umstand macht nach Auffassung des Senats deutlich, daß es am Prioritätstag des Streitpatents durchaus nicht auf der Hand lag, Rapamycin zum Inhibieren einer Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung in einem Säugetier einzusetzen. Eine unabhängige Bestätigung dieser Auffassung sieht der Senat auch darin, daß der Inhalt der Dokumente NiK4, NiK15 und NiK16 nach ausführlicher Diskussion im europäischen Prüfungsverfahren nicht als Hindernis für die Patentfähigkeit der im Streitpatent beanspruchten Gegenstände angesehen wurde (vgl BGH GRUR 1998, 895, "Regenbecken",).

Die strukturelle Verwandtschaft von Rapamycin mit dem Makrolid-Antibiotikum FK506, einem Mittel gegen Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßung, kann die erfinderische Tätigkeit des Streitpatents ebenfalls nicht in Frage stellen. Beide Verbindungen weisen nämlich in der chemischen Struktur eine große Anzahl von Unterschieden, insbesondere eine unterschiedliche Größe des Makrolidrings, auf (vgl auch NiK10 §§ 22 bis 24). Dem Fachmann ist es aber bestens bekannt, daß bereits kleine strukturelle Änderungen die pharmakologischen Eigenschaften einer Substanz wesentlich verändern können. Trotz der strukturellen Verwandtschaft konnte die Klägerin im Stand der Technik keinen expliziten Hinweis auf die Eignung von Rapamycin zu der im Streitpatent beanspruchten Verwendung zur Verhinderung der Transplantatabstoßung nachweisen.

Die Verwendung von Rapamycin in der Transplantationsmedizin nach den Patentansprüchen 1 bis 10 ist somit neu und beruht auf erfinderischer Tätigkeit.

### III.

Der hilfsweise geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der fehlenden Offenbarung des Streitpatents im Zusammenhang mit Derivaten von Rapamycin kann im vorliegenden Fall nicht zur teilweisen Nichtigkeitsklärung des Streitpatents durch Einfügung eines Disclaimers in die Patentansprüche oder durch Streichen der entsprechenden Bezugnahmen in der Beschreibung und im Titel der Streitpatentschrift führen, Art II § 6 Abs 1 Nr. 2, Abs 2 Satz 2 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit b, Abs 2 Satz 2 EPÜ.

1) Die Klägerin hat zur Begründung vorgetragen, der Patentinhaber vertrete in einem anhängigen Patentverletzungsverfahren die Auffassung, Patentanspruch 1 umfasse über den Wortlaut hinaus auch Derivate von Rapamycin, was sich auch aus dem Titel und der Beschreibung des Streitpatents ergebe. Diese Derivate seien aber nicht ausreichend offenbart.

Der Auffassung des Patentinhabers, daß Patentanspruch 1 über den Wortlaut hinaus auch Derivate von Rapamycin umfaßt, vermag sich der Senat nicht anzuschließen. Ausgangspunkt für die Beurteilung der Nichtigkeit eines europäischen Patents sind die Patentansprüche, die nach Art 69 Abs 1 EPÜ in Verbindung mit dem Protokoll zur Auslegung des Art 69 EPÜ (vgl. Singer/Stauder, EPÜ, 2. Aufl., Art 69. Rdnr 24 ff) den Gegenstand und den Schutzbereich der Erfindung bestimmen. Enthalten die Patentansprüche unklare Formulierungen oder geben Anlässe zu unterschiedlicher Interpretation, sind die Beschreibung und eventuell die Zeichnungen zur Auslegung hinzuzuziehen. Das bedeutet, daß der Schutzbereich eines Patents nur so weit reicht, wie die offenbarte Erfindung in der Formulierung der Patentansprüche zum Ausdruck gekommen ist. Zwar hat als Maßstab nicht nur die rein wortgetreue Auslegung der Patentansprüche zu gelten; andererseits sollen die Patentansprüche nicht nur den Rang als bloße Richtlinie haben mit der Folge, daß der Schutzbereich alles umfaßt, was sich dem Fachmann nach Prüfung der Beschreibung und der Zeichnungen als Schutzbegehren des Patentinhabers darstellt. Die Auslegung der Patentansprüche soll vielmehr zwischen diesen beiden Punkten liegen, um so dem Patentinhaber einen gegenüber dem gegenläufigen

Interesse der Allgemeinheit angemessenen Schutz für seine Erfindung zu gewähren (vgl. Singer/Stauder, aaO, Rdn 39 ff; Busse, PatG, 5. Aufl., § 14, Rdn 41 ff; Schulte, PatG, 5. Aufl., § 14, Rdn 4 ff; BGH GRUR 1989, 903 - Batteriekastenschnur; GRUR 1992, 594 - Mechanische Betätigungsvorrichtung). Dementsprechend dient die Auslegung der Patentansprüche nicht nur der Klarstellung der darin verwendeten Begriffe aus der Sicht des Fachmanns, sondern auch der Klärung der Bedeutung und der Tragweite der beschriebenen Erfindung. Die daran orientierte Auslegung des Streitpatents unter Berücksichtigung der Angaben in der Beschreibung ergibt, daß der Patentanspruch 1, der auf die Verwendung von Rapamycin gerichtet ist, aus der Sicht des Fachmanns, hier zB ein Chemiker, der mit der Entwicklung und Synthese von Arzneistoffen betraut ist, keine Derivate umfaßt. Rapamycin ist die Bezeichnung für eine chemische Verbindung mit eindeutig definierter chemischer Struktur (siehe zB NiK10 § 23). "Derivate" ist jedoch die Bezeichnung für Abkömmlinge einer chemischen Verbindung, die aus dieser häufig in nur einem chemischen Reaktionsschritt gebildet werden und die zu ihr in einem engen chemischen Verwandtschaftsgrad stehen. Dies bedeutet jedoch nicht, daß ein Fachmann unter dem Begriff "Rapamycin" ohne weiteres auch dessen Derivate verstehen würde. Derivate sind nämlich eigenständige Verbindungen, die sich in ihrem Wirkungsprofil meist deutlich von der Grundstruktur unterscheiden, von der sie abgeleitet worden sind. Eine theoretische Voraussage der pharmakologischen Eigenschaften eines Derivats auf der Grundlage der Wirkungen der Grundstruktur ist in der Regel nicht möglich. Somit enthält Patentanspruch 1 keine unklaren Formulierungen, die Anlaß zu unterschiedlicher Interpretation des Patentgegenstandes geben könnten.

**2)** Sind Derivate demnach nicht Gegenstand der angegriffenen Patentansprüche, so besteht für die hilfsweise beantragte Nichtigkeitsklärung des Streitpatents wegen mangelnder Offenbarung im Sinne fehlender Ausführbarkeit, wie sie im ersten Hilfsantrag Ausdruck findet, kein Raum. Daß zwischen den Vorstellungen des Patentinhabers und denen der Klägerin unterschiedliche Auffassungen im Hinblick auf den Schutzzumfang des Streitpatents bestehen, rechtfertigt für sich genommen die Nichtigkeitsklärung nicht, denn dies betrifft keinen der in Art II § 6 Abs 1

IntPatÜG, Art 138 Abs 1 EPÜ abschließend genannten Nichtigkeitsgründe. Die Aufgabe, den Schutzzumfang des Streitpatents zu bestimmen, fällt vielmehr den Verletzungsgerichten zu, die mit Hilfe der Begründung eines Nichtigkeitsurteils darüber zu urteilen haben, ob eine konkrete Verletzungsform das Streitpatent verletzt oder nicht.

Ein entsprechender Disclaimer käme allenfalls dann in Frage, wenn der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund zu einer Teilvernichtung führen würde, die sich in den Patentansprüchen niederschlagen müßte. Wird aber bereits mit der Auslegung der Patentansprüche im Sinne des Art 69 EPÜ der Schutzbereich des Streitpatents festgelegt, diene ein - zusätzlicher - Disclaimer lediglich der Klarstellung, die nach der Entscheidung des Bundesgerichtshofs "Düngerstreuer" (GRUR 1988, 757) wegen der fehlenden gesetzlichen Grundlage für das Nichtigkeitsverfahren und der Bindungswirkung eines teilvernichtenden Urteils gegenüber dem Verletzungsrichter nicht mehr in Frage kommt. Vielmehr reicht es aus, wenn die für erforderlich gehaltene Auslegung in den Urteilsgründen festgelegt wird, um so dem Verletzungsrichter eine Hilfestellung bei der Beurteilung der Patentverletzung zu geben.

**3)** Soweit die Klägerin in bezug auf die Derivate weiter hilfsweise die Nichtigkeitsklärung des Streitpatents durch Streichen der Beschreibung bzw des Titels begehrt, gilt nichts anderes. Zwar sehen Art II § 6 Abs 2 Satz 2 IntPatÜG und Art 138 Abs 2 Satz EPÜ iVm §§ 22 Abs 1, Abs 2, 21 Abs 2 Satz 2 PatG vor, daß im Fall einer Nichtigkeitsklärung die Beschränkung auch in Form einer Änderung der Beschreibung oder in den Zeichnungen vorgenommen werden kann. Auch hier bestimmt sich der Schutzbereich jedoch nach den Ansprüchen, Art 69 EPÜ, so daß sich eine Teilvernichtung in erster Linie in den Patentansprüchen niederschlagen muß. Im Ergebnis würde die Streichung des Begriffs "Derivate" in der Beschreibung und im Titel des Streitpatents ebenfalls nur zu einer Klarstellung führen. Dem Begehren der Nichtigkeitsklägerin ist nach Auffassung des Senats bereits durch die Beurteilung des Streitpatents, wie oben unter 1) dargelegt, ausreichend Rechnung getragen.

**IV.**

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs 2 PatG iVm § 92 Abs 1 ZPO und entspricht dem Maß des jeweiligen Obsiegens bzw Unterliegens.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergeht auf Grund von § 99 Abs 1 PatG iVm § 709 ZPO.

Hellebrand

Dr. Vogel

Dr. Wagner

Sredl

Dr. Feuerlein

prä