



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
19. Oktober 2006

3 Ni 46/04

...

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das deutsche Patent 43 42 174

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 19. Oktober 2006 unter Mitwirkung ...

für Recht erkannt:

- I. Das deutsche Patent 43 42 174 wird dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass der einzig verbleibende Anspruch folgende Fassung erhält:

„Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte:

- I. Herstellen eines wirkstofffreien Laminats durch Mischen von
 - saurer Polyacrylatlösung
 - basischem Methacrylat
 - Triacetin
 - Aluminiumacetylacetonat
 - Ethanol zu einer homogenen Lösung und Beschichten einer dehäsiv ausgerüsteten Folie mit der Lösung, Abdampfen des Lösemittels, Abdecken des Laminats mit allseitig elastischem Trägergewebe;

- II. Herstellen eines scopolaminhaltigen Laminats durch Mischen von
- saurer Polyacrylatlösung
 - Dodecanol
 - Acetylaceton
 - Acetylacetonat und
 - Scopolaminbase
- und Beschichten mit dieser Lösung einer dehäsiv ausgerüsteten Folie, Verdampfen des Lösemittels;
- III. Herstellen eines physostigminhaltigen Laminats durch Mischen von
- saurer Polyacrylatlösung
 - Dodecanol
 - Physostigmin
 - basischem Methacrylat
 - Aluminiumacetylacetonat
 - Ethanol
- und Beschichten mit dieser Lösung einer dehäsiv ausgerüsteten Folie, Verdampfen der Lösemittel.
- IV. Entfernen der silikonisierten PE-Folie von den scopolamin- und physostigminhaltigen Laminaten II und III, Transferieren von Laminatteilen II und III von vorgegebener Größe nebeneinander mit der klebenden Seite auf das nach Abziehen der Abdeckfolie offenliegende wirkstofffreie Laminat (I) unter Bildung von zwei getrennten Reservoirteilen, für das Parasympathikomimetikum und das Parasympathikolytikum, Abdecken der Reservoirteile mit einer Schutzfolie, Vereinzeln der Systeme durch Ausstanzen.“

Im Übrigen wird die Klage abgewiesen.

- II. Die Kosten des Rechtsstreits werden gegeneinander aufgehoben.
- III. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 10. Dezember 1993 beim Deutschen Patent- und Markenamt angemeldeten deutschen Patents 43 42 174 (Streitpatent). Das Streitpatent betrifft ein transdermales therapeutisches System (kurz: TTS) sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung und seine Verwendung. Es umfasst in der erteilten Fassung 10 Patentansprüche, die wie folgt lauten:

- „1. Transdermales therapeutisches System zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte, dadurch gekennzeichnet, daß es eine pharmazeutische Formulierung mit einer Wirkstoffkombination aus mindestens einem Parasympathomimetikum und mindestens einem Parasympathikolytikum aufweist.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Parasympathikolytikum aus der Gruppe der Tropaalkaloide, deren Salzen und racemischen Gemischen ausgewählt ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Parasympathomimetikum in einer Form vorliegt, bei welcher es indirekt wirksam ist.

4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß das indirekt wirksame Parasympathikomimetikum Acetylcholinesterasehemmer umfaßt.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin, Heptylphysostigmin, Neostigmin, Pyridostigmin, Galanthamin, Tetrahydroacridin und Velnacridin sowie deren Salze und racemische Gemische umfaßt.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es für das Parasympathikomimetikum und das Parasympathikolytikum getrennte Reservoirteile umfaßt, die mit Abgabeflächen der Haut zugewandt sind.
7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es das Parasympathikomimetikum und das Parasympathikolytikum als Gemisch in einem Reservoirteil enthält.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Parasympathikomimetikum Physostigmin und/oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze und das Parasympathikolytikum Scopolamin und/oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze ist.
9. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch die Arbeitsschritte:

- I. Herstellen eines wirkstofffreien Laminats durch Mischen von
 - saure Polyacrylatlösung
 - basischem Methacrylat
 - Triacetin
 - Aluminiumacetylacetonat
 - Ethanol zu einer homogenen Lösung und Beschichten einer dehäsiv ausgerüsteten Folie mit der Lösung, Abdampfen des Lösungsmittels, Abdecken des Laminats mit allseitig elastischem Trägergewebe.

- II. Herstellen eines scopolaminhaltigen Laminats durch Mischen von
 - saure Polyacrylatlösung
 - Dodecanol
 - Acetylaceton
 - Acetylacetonat und
 - Scopolaminbaseund Beschichten mit dieser Lösung einer dehäsiv ausgerüsteten Folie, Verdampfen des Lösemittels.

- III. Herstellen eines physostigminhaltigen Laminats durch Mischen von
 - saure Polyacrylatlösung
 - Dodecanol
 - Physostigmin
 - basischem Methacrylat
 - Aluminiumacetylacetonat
 - Ethanolund Beschichten mit dieser Lösung einer dehäsiv ausgerüsteten Folie, Verdampfen der Lösemittel.

IV. Entfernen der silikonisierten PE-Folie von den scopolamin- und physostigminhaltigen Laminaten II und III, Transferieren von Laminatteilen II und III von vorgegebener Größe nebeneinander mit der klebenden Seite auf das nach Abziehen der Abdeckfolie offenliegende wirkstofffreie Laminat (I) unter Bildung von zwei getrennten Reservoirteilen, für das Parasympathikomimetikum und das Parasympathikolytikum, Abdecken der Reservoirteile mit einer Schutzfolie, Vereinzeln der Systeme durch Ausstanzen.

10. Verwendung des transdermalen therapeutischen Systems zur Prophylaxe sowie zur Vorbehandlung einer Vergiftung eines Organismus durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte, wobei dem Organismus bereits vor der Giftexposition eine deren Wirkung herabsetzende Dosis einer Wirkstoffkombination aus mindestens einem Parasympathikomimetikum und mindestens einem Parasympathikolytikum verabreicht wird.“

Die Klägerin trägt vor, die Gegenstände des Streitpatents seien nicht neu und beruhten jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Der Gegenstand des Patentanspruchs 9 sei darüber hinaus nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann ihn ausführen könne. Zur Begründung verweist sie auf folgende Druckschriften:

K2 DE 33 15 272 A1

K3 DE 38 43 239 C1

K4a Levy A. et al, „Human studies with transdermal physostigmine“ in Proc. 4th Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents, Stockholm, Sweden, 8-12 June 1992, Seiten 277 bis 284

- K4b Meshulam Y. et al, „Protection against Soman and Sarin exposure by transdermal physostigmine and scopolamine“, Proc. Med. Def. Biosci. Rev., 1993, 2, Seiten 811 bis 819
- K4c Teilnehmerverzeichnis des 3rd Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents, Umeå, Sweden, 11-16 June 1989
und
Levy D. et al, „A long-acting transdermal system for the treatment of organophosphate poisoning“ in Proc. 3rd Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents, Umeå, Sweden, 11-16 June 1989, Seiten 151 bis 156
- K5 Muñoz O. and Casale J. F., „Tropane Alkaloids from *Latua pubiflora*“ in Z. Naturforsch. 58c (2003), Seiten 626 bis 628
- K6 Forth W., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage (1987), Seiten 105 und 106
- K7 Brufani M. et al, „Anticholinesterase activity of a new carbamate, heptylphysostigmine, in view of its use in patients with Alzheimer-type dementia“ in Europ. J. Biochem., Vol 157, 1986, Abstract
- K8 Römpp, Chemie Lexikon, 9. Auflage, Seite 2963
- K9 Schiller M. und Schmidt P.C., „Arzneistoffe zum Aufkleben“, Pharmazeutische Zeitung 2002, Ausgabe 22, Govi-Verlag
- K10 EP 0 241 809 A1
- K11 Römpp, Chemie Lexikon, 9. Auflage, Seite 4085
- K12 Römpp, Chemie Lexikon, 9. Auflage, Seite 4070/71
- K13 WO 95/15 755 A1
- K14 Eingabe an das EPA vom 16. Juni 2003
- K15 Teilnehmerverzeichnis des 4th Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents, Stockholm, Sweden, 8-12 June 1992
- K16 Römpp, Chemie Lexikon, 9. Auflage, Seiten 3506/07
- K17 Gutachten von Prof. Dr. Geoffrey Lee vom 18. September 2006 nebst Anlagen
- K18 Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling and use of chemical weapons and on their destruction, Article X, Seiten 35 bis 37

- K19 US 5 106 831 A
- K20 EP 0 279 977 A2
- K21 EP 0 285 563 B1
- K22 Sworn Statement vom 11. September 2006
- K23 US 5 079 008 A (überreicht in der mündlichen Verhandlung).

Die Klägerin beantragt,

das deutsche Patent 43 42 174 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte verteidigt das Streitpatent mit den in der mündlichen Verhandlung überreichten 8 Patentansprüchen und beantragt, die Klage insoweit abzuweisen.

Der verteidigte Anspruch 1 lautet:

„1. Transdermales therapeutisches System zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte, das eine pharmazeutische Formulierung mit einer Wirkstoffkombination aus mindestens einem Parasympathikometikum und mindestens einem Parasympathikolytikum aufweist, wobei es für das Parasympathikometikum und das Parasympathikolytikum im gleichen Pflaster zwei getrennte Reservoirteile umfasst, die mit Abgabeflächen der Haut zugewandt sind, und in denen die Wirkstoffe in einer Matrix enthalten sind.“

Wegen des Wortlauts der weiteren verteidigten Patentansprüche wird auf die Anlage zum Sitzungsprotokoll verwiesen.

Zur Stützung ihres Vorbringens verweist die Beklagte u. a. auf folgende Unterlagen:

Anlage A zum Schriftsatz vom 11. April 2005

Schreiben der TIB UB Hannover betreffend das Datum der öffentlichen Zugänglichkeit der Entgegenhaltung K4a in der UB Hannover

Anlage B zum Schriftsatz vom 12. Mai 2006

Schreiben des British Library Research Service betreffend das Datum der öffentlichen Zugänglichkeit der Entgegenhaltung K4a in der British Library vom 3. April 2006

Anlagen A bis C zum Schriftsatz vom 25. September 2006

- Declaration for Nullity Proceeding vom 18. September 2006
- Satas D., „Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology“, 1989, Seiten 396 bis 435
- „Transdermal delivery of Physostigmine/Hyoscine“, Summary of clinical studies with prototype LTS Patches 1997 - 1999, dstl November 20, 2002

Anlagen A bis C zum Schriftsatz vom 12. Oktober 2006

- Auszug aus dem Herstellungsprotokoll für 3000 Physostigmin-Scopolamin-Pflaster vom 15. November 1995
- Begleitschreiben zur Lieferung von 480 TTS an das „Chemical & Biological Defense Establishment“
- „Effects of transdermal physostigmine and hyoscine on physiology and performance“, Ergebnisse einer Doppelblindstudie durchgeführt in England 1999

Auszug aus Chien Y.W., „Transdermal Controlled Systemic Medications“, Marcel Dekker Inc., New York, 1987, überreicht in der mündlichen Verhandlung

Sie tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält das Streitpatent in der verteidigten Fassung für patentfähig. Insbesondere ist sie der Ansicht, das Streitpatent beschreibe kein TTS mit beliebigen Wirkstoffen, sondern eine Kombination von Alkaloiden, Scopolamin und Physostigmin, für die Bedarf bestehe. Dies zeige das Giftgas-Attentat von Tokio, bei dem das phosphororganische Nervengift Sarin eingesetzt worden sei. Trotz des Bestehens einer Chemiewaffenkonvention seien ferner Giftgase nach wie vor verbreitet und auch die zahlreichen Vergiftungsfälle beim Einsatz von Pestiziden in der Landwirtschaft bestätigten das Bedürfnis nach einem zuverlässigen Antidot zur Prophylaxe sowie zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte. Die beiden Alkaloide hätten jedoch höchst unterschiedliche Eigenschaften; so sei z. B. Scopolamin flüchtig und wasserlöslich, während Physostigmin fest und wasserunlöslich sei. Außerdem hätten die beiden Wirkstoffe eine geringe therapeutische Breite. Schon daraus ergäben sich technische Probleme bei der Formulierung der Wirkstoffe. Erst die Beklagte habe ein Pflaster entwickelt, welches beim Menschen zuverlässig angewandt werden könne. Dabei sei besonders vorteilhaft, dass die Wirkstoffe auf einem Pflaster angeordnet und in getrennten Reservoirteilen in einer Matrix enthalten seien, weil damit eine mechanische Zerstörung der Reservoirteile nicht möglich sei und dennoch eine konstante Abgabe erzielt werden könne. Die technische Entwicklung bei den TTS sei aber zum Erreichen dieses Zieles einen anderen Weg gegangen, nämlich hin zur Entwicklung einer Membran, die die konstante Freisetzung der Wirkstoffe steuern solle. Schließlich sei die mittels der vorgelegten Studien belegte Wirksamkeit des patentgemäßen TTS Beleg für eine erfinderische Tätigkeit.

Die Klägerin macht bezüglich des verteidigten Patentanspruchs 1 geltend, dass getrennte Reservoirteile für die Wirkstoffe aus dem Stand der Technik bekannt seien und die Einbindung derselben in eine Matrix ebenfalls Stand der Technik sei. Dies werde im Streitpatent selbst beschrieben und sei auch der in der mündlichen Verhandlung übergebenen Entgegenhaltung K23 zu entnehmen; daraus gehe nämlich die Einbindung des Scopolamins in eine Matrix bereits hervor. Auch schließe die Fassung des Patentanspruchs 1 nicht aus, dass das TTS Enhancer

enthalte, die die Permeation der Wirkstoffe durch die Haut unterstützen, und dass weiterhin eine Steuermembran vorhanden sei, die die kontinuierliche Diffusion der Wirkstoffe aus den Reservoirteilen regelt.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als teilweise begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit führt zur Nichtigkeit des Streitpatents in dem im Tenor genannten Umfang (§ 22 Abs. 1, § 21 Abs. 1 Nr. 1, § 21 Abs. 2 Satz 1 PatG).

I.

1. Das Streitpatent betrifft ein transdermales therapeutisches System sowie ein Verfahren zur kombinierten transdermalen Anwendung von Physostigmin und Scopolamin für die Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Cholinesterasehemmer, wie z. B. Soman. Das Streitpatent soll insbesondere pharmazeutische Formulierungen zur Verfügung stellen, die für diese Anwendung geeignete Wirkstoffe ohne schädliche Nebenwirkungen in kontrollierter Weise freisetzen (Streitpatentschrift Seite 2, Z. 3 bis 8).

Es sind demgegenüber aus dem Stand der Technik Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen und Pflasterauflagen, wie sie z. B. in der DE-OS 26 04 718, der WO 91/15176 oder der DE-OS 31 16 860 beschrieben sind, bekannt, die der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, seniler Demenz oder zur Unterdrückung der Nebenwirkung Anticholinergie, welche durch bestimmte Medikamente hervorgerufen wird, dienen; Hinweise auf eine Anwendung derselben zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte lassen sich diesen Schriften jedoch nicht entnehmen (Streitpatentschrift Seite 3, Z. 2 bis 28).

2. Aufgabe des Streitpatents ist es daher, eine spezielle pharmazeutische Formulierung von Wirkstoffen zur transdermalen Anwendung als Hautpflaster zur möglichst nebenwirkungsfreien Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Cholinesterasehemmung anzugeben, mit folgender Zielsetzung:

- kontinuierliche gleichmäßige Freisetzung der Wirkstoffe über 72 Stunden hinweg,
- die Schutzwirkung der Wirkstoffe soll höher sein als die Schutzwirkung von Atropin und reaktivierendem Oxim,
- unerwünschte Wirkungen, z. B. Leistungsbeeinträchtigungen, sollen in der gewählten Dosierung nicht eintreten (Streitpatentschrift, Seite 3, Z. 29 bis 38).

3. Zur Lösung beschreibt Anspruch 1 in der verteidigten Fassung ein

1. Transdermales therapeutisches System zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte,
2. das eine pharmazeutische Formulierung mit einer Wirkstoffkombination aus mindestens einem Parasympathikometikum und mindestens einem Parasympathikolytikum aufweist,
 - 3a. wobei es für das Parasympathikometikum und das Parasympathikolytikum im gleichen Pflaster
 - 3b. zwei getrennte Reservoirteile umfasst, die mit Abgabeflächen der Haut zugewandt sind,
4. und in denen die Wirkstoffe in einer Matrix enthalten sind.

Das Verfahren zur Herstellung eines TTS nach dem verteidigten Anspruch 9 umfasst vier Arbeitsschritte I - IV, durch die ein Pflaster aufgebaut wird, das auf der gesamten der Haut zugewandten Fläche klebrig ist, getrennte Reservoirteile für die Wirkstoffe in vorgegebenen Größen nebeneinander und einen wirkstofffreien Kleberand enthält (Streitpatent, S. 4, Z. 65 bis 67 i. V. m. Fig. 1). Zur Vermeidung von Wiederholungen und Schreibarbeit wird zu Einzelheiten auf den erteilten Anspruch 9 verwiesen, von dem sich der verteidigte allein durch die Einfügung von „zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte“ zwischen „Systems“ und „nach“ unterscheidet.

Als zuständiger Fachmann wird ein Pharmazeut oder Diplom-Chemiker mit Erfahrung in der Entwicklung von transdermalen therapeutischen Systemen angesehen.

II.

1. Das Streitpatent war ohne Weiteres in dem Umfang für nichtig zu erklären, als die Beklagte es nicht mehr verteidigt. Die Beschränkung des Streitpatents gemäß verteidigtem Anspruch 1, die zum einen die Einbindung der Wirkstoffe in eine Matrix bedeutet und zum anderen in dem Verzicht auf die Ausführungsvariante besteht, bei der das Parasympathikomimetikum und das Parasympathikolytikum als Gemisch in einem Reservoirteil im gleichen Pflaster enthalten sind, hält sich im Rahmen der ursprünglichen Offenbarung und des erteilten Patents (Streitpatentschrift Seite 3, Z. 47 bis 57 i. V. m. den Ansprüchen 6 und 7).

Das in dem einzigen bestandsfähigen Anspruch beschriebene Verfahren zur Herstellung eines TTS geht auf den erteilten Anspruch 9 zurück. Das danach hergestellte Verfahrensprodukt, dessen Indikation auf die Prophylaxe und die Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte gerichtet ist, weist die Merkmale der Gegenstände der erteilten Ansprüche 1, 6 und 8 auf. Insofern liegt keine unzulässige Erweiterung des Herstellungsverfahrens selbst und des Schutzbereiches des Streitpatents durch Streichung der Rückbeziehung auf die erteilten Patentansprüche 1 bis 8 vor.

2. Der Gegenstand des im Tenor aufgeführten Verfahrensanspruchs ist auch so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann ihn ausführen kann. Es wird in der Beschreibung bzw. im Beispiel ein Weg aufgezeigt, das Verfahren auszuführen. Dies genügt nach höchstrichterlicher Rechtsprechung unter Ausführungsgesichtspunkten, denn das deutsche Recht fordert lediglich, dass ein gangbarer Weg zur Ausführung der Erfindung zu offenbaren ist (BGH, GRUR 2001, 813 (IV) - Taxol). Das im Beispiel des Streitpatents erörterte Verfahren zur Herstellung des TTS verwendet eine saure Polyacrylatlösung als Basis für die Ausbildung einer haftklebenden Matrix als Speicherreservoir. Soweit die Klägerin bestreitet, dass am Anmeldetag des Streitpatents zur Herstellung eines TTS saure Lösungen von Polyacrylaten nicht zur Verfügung gestanden hätten und der Fachmann mit solchen nicht vertraut gewesen sei, kann ihr nicht beigetreten werden. Der Fachmann versteht unter einer sauren Polyacrylatlösung die Lösung eines Polyacrylates, in dem (Meth)acrylsäurereste als freie Säuregruppen vorliegen; solche Copolymerisate sind dem Fachmann hinlänglich bekannt, z. B. aus dem von der Beklagten vorgelegten Auszug aus dem „Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology“ (Anlage B zum Schriftsatz vom 25. September 2006). Ob die sauer reagierenden Gruppen schon als Bestandteile bei der Copolymerisation eingebracht worden sind oder erst durch Zugabe einer Säure zu den Copolymerisaten mit Salz- oder Amidgruppen erzeugt werden, ist dabei unerheblich. Nicht zuzustimmen ist der Klägerin ferner bezüglich ihres Einwandes, wonach eine saure Lösung unweigerlich zur Zersetzung des Wirkstoffes Scopolamin führen müsse, weshalb das Verfahren auch aus diesem Grund nicht ausführbar sei. Da Scopolamin sowohl in saurer als auch in basischer Lösung hydrolysiert wird (K11, rechte Sp.), wird der Fachmann bestrebt sein, seine Herstellungsbedingungen so einzustellen, dass der Wirkstoff nicht während der Lagerung und vor der bestimmungsgemäßen Applikation zersetzt wird. Im Übrigen hat der Fachmann z. B. aus dem im Gutachten K17 zitierten Stand der Technik 174_14, Seite 588, linke Spalte, vorletzter Absatz, Hinweise auf das Stabilitätsoptimum von Scopolamin in wässriger Lösung im sauren Bereich bei pH 3,2 bis 3,6, so dass der geeignete pH-Wert ohne Weiteres einzustellen ist.

3. Die Gegenstände der verteidigten Patentansprüche 1 bis 5, 8 und 10 erweisen sich als nicht rechtsbeständig, da sie zwar - was in der mündlichen Verhandlung nicht mehr in Abrede gestellt wurde - neu sind, aber gegenüber der Lehre der Entgegenhaltungen K4c in Verbindung mit den Druckschriften DE 38 43 239 C1 (K3) und DE 36 42 931 A1 (K17 - Anlage Lee_174_10) nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

3.1. Ein TTS mit den Merkmalen des verteidigten Patentanspruchs 1 ergibt sich in nahe liegender Weise aus dem Stand der Technik.

Der Fachmann, der sich vor die vorstehend genannte Aufgabe gestellt sieht (II.2), findet in der Entgegenhaltung K4c bereits eine Anregung zur Lösung der Aufgabe. Er erfährt aus dieser Druckschrift, deren Vorveröffentlichung die Beklagte in der mündlichen Verhandlung nicht mehr widersprochen hat, dass sich ein transdermales therapeutisches System, bestehend aus einer Wirkstoffkombination aus einem Parasympathikomimetikum, hier ein physostigminhaltiges Pflaster, und einem Parasympathikolytikum, hier ein scopolaminhaltiges Pflaster, zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte gemäß den Merkmalen 1 und 2 der vorstehenden Merkmalsanalyse des verteidigten Patentanspruchs 1 im Tierversuch bewährt hat (S. 151, letzter Abs. und S. 154, Abs. 1 bis 3 unter Tab. 1). Die Wirkstoffe sind in zwei getrennten Reservoirteilen - Merkmal 3b. - enthalten, die im Unterschied zum TTS nach Anspruch 1 gemäß Merkmal 3a. jedoch nicht im gleichen Pflaster umfasst sind (S. 154, 2. Abs. nach Tab., letzter Satz i. V. m. S. 151, letzter Abs.). Auch ist in der Entgegenhaltung K4c nicht beschrieben, dass die Wirkstoffe in einer Matrix - gemäß Merkmal 4 - enthalten sind.

Diese Unterschiede können jedoch die erfinderische Tätigkeit des Gegenstandes nach Anspruch 1 nicht begründen. Zum einen wird in der Streitpatentschrift selbst darauf hingewiesen, dass es Stand der Technik und somit Wissen des Fachmannes mit Erfahrung in der Herstellung von TTS ist, pharmazeutische Wirkstoffe, wie Physostigmin, in einer Matrix zu binden, von der aus sie dann in der gewünschten

allmählichen, konstanten und kontrollierten Weise abgegeben werden (Streitpatentschrift S. 3, Z. 47 bis 57 i. V. m. DE 38 43 239 C1=K3, Sp. 1, Z. 48 bis 56 i. V. m. Sp. 2, Z. 34 bis 38). Zum anderen weiß der Fachmann aus der von der Klägerin mit dem Gutachten K17 als Anlage Lee_174_10 vorgelegten und zum Stand der Technik gehörenden Druckschrift DE 36 42 931 A1, dass die Selbstmedikation von getrennt, aber zeitgleich zu verabreichenden Wirkstoffen erleichtert wird, wenn diese in einem TTS kombiniert werden (vgl. DE 36 42 931 A1, Sp. 5 Z. 55 bis 66). Kein anderes Ziel soll aber gerade auch mit dem TTS nach Anspruch 1 erreicht werden, wie dies die Beklagte in ihrem Schriftsatz vom 12. Mai 2006, Seite 7, letzter Absatz, mit Hinweis auf eventuelle Stresssituationen im Anwendungsfall erörtert hat. Somit ist auch Merkmal 3a. dem Wissen des Fachmannes zuzurechnen.

Die Beklagte hat hierzu zwar geltend gemacht, dass das aus der K4c bekannte transdermale therapeutische System, welches dort im Tierversuch getestet wurde, ungeeignet gewesen sei, beim Menschen angewandt zu werden. So werde das Physostigmin zusammen mit einem Enhancer, hier Propionsäure, angewandt. Weil Propionsäure Haut reizende Wirkung entfalte, könne es beim Menschen über einen längeren Zeitraum aber nicht eingesetzt werden. Auch sei die Konzentration des Scopolamins in einem Scopoderm-Pflaster®, wie es in K4c beschrieben sei und üblicherweise hinter dem Ohr angebracht werden müsse, weil dort die Haut aufnahmefähiger sei, für die Anbringungen an anderen Hautpartien viel zu gering, um noch die im Streitpatent gewünschte Wirkung erzielen zu können. Schließlich sei das Scopoderm-Pflaster® der K4c auch kein Matrixpflaster. Insgesamt könne das transdermale therapeutische System aus K4c daher die Wirkung des Streitpatents nicht erzielen. Bessere Daten für andere mögliche Wirkstoffformulierungen gebe es aber nicht.

Diesen Einwänden kann indessen nicht gefolgt werden.

Der Ersatz von Pads durch Matrixpflaster ist - wie vorstehend erwähnt - bereits durch die DE 38 43 239 C1 und die DE 36 42 931 A1 auf Grund der zu erwartenden Vorteile nahe gelegt. Ferner weisen schon die Autoren der K4c darauf hin, dass die Ergebnisse der Tierexperimente bedeutende Relevanz für die klinische Verwendung der Wirkstoffe zum Schutz vor einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte haben (S. 154, letzter Abs.). Sie führen den Fachmann dazu, sie für eine Anwendung beim Menschen in Betracht zu ziehen. Ferner geht aus der von der Klägerin in der mündlichen Verhandlung ergänzend vorgelegten K23 hervor, dass TTS mit in einer Matrix eingebettetem Scopolamin-Zusatz Stand der Technik sind (Ansprüche 1 und 5). Auch soweit die Beklagte dazu noch geltend macht, die Lehre der K23 vermittle lediglich, dass bei Einbettung von Scopolamin in die Matrix eines TTS zwingend noch die Anwesenheit eines Enhancers, hier z. B. Cinneol, vorgeschrieben sei (Anspruch 1), der jedoch auch negative Wechselwirkungen erzeugen könne, kann dem nicht gefolgt werden. Denn zum einen schließt die Formulierung des geltenden Anspruches 1 die Anwesenheit eines Enhancers nicht aus und zum anderen ist es für den Fachmann eine Selbstverständlichkeit, für eine Therapie beim Menschen nur physiologisch verträgliche Enhancer einzusetzen. Gegenstandslos wird aus Sicht des Senats mit dem in der mündlichen Verhandlung vorgelegten Hinweis der Klägerin auf die K23 auch die Behauptung der Beklagten, wonach die Einbettung des flüssigen Scopolamins in eine Matrix erstmals durch das Streitpatent den Vorteil vor einer mechanischen Zerstörung eines Reservoirs geboten hätte (vgl. K23, Anspruch 1). Evidentlich verfolgt die knapp zwei Jahre vor dem Anmeldetag des Streitpatents veröffentlichte K23 auch nicht mehr die Weiterentwicklung einer Steuermembran, so dass der Einwand der Beklagten - gestützt auf die in der mündlichen Verhandlung übergebene Literaturstelle „Transdermal controlled systemic Medications“ aus 1987 - die Entwicklung der Technik habe mit der Weiterentwicklung einer Steuermembran eine andere Richtung eingeschlagen, es habe folglich gewissermaßen ein Vorurteil der Fachwelt bestanden, nicht zu überzeugen vermag.

Der Senat hat auch erwogen, ob die von der Beklagten vorgelegten Studien als Beleg für die Wirksamkeit des TTS beim Menschen eine erfinderische Tätigkeit begründen können, wie die Beklagte dies zur Stütze ihres Vorbringens in der mündlichen Verhandlung ausgeführt hat (Anlagen C zu den Schriftsätzen vom 25. September und 12. Oktober 2006). Selbst wenn diese Studien einen überraschenden und unerwarteten Effekt belegen könnten, wäre damit allein die erfinderische Tätigkeit einer nahe liegenden Lehre nicht zu begründen (BGH, GRUR 2003, 317 - Kosmetisches Sonnenschutzmittel). Wie vorstehend ausgeführt bestand auch im vorliegenden Fall für den Fachmann eine Veranlassung, von den im Stand der Technik angelegten Maßnahmen Gebrauch zu machen.

Das TTS gemäß verteidigtem Anspruch 1 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

3.2. Gleiches gilt für die Gegenstände der Patentansprüche 2 bis 5, 8 und 10. Gemäß dem verteidigten Anspruch 2 ist das Parasympathikolytikum ausgewählt aus der Gruppe der Tropaalkaloide; dies trifft für das in Anspruch 8 ausdrücklich genannte Scopolamin zu (vgl. gutachtlich K5, S. 628, rechte Sp.). Das Parasympathikomimetikum soll gemäß Anspruch 3 indirekt wirksame Acetylcholinesterasehemmer umfassen; zu dieser Gruppe von Wirkstoffen zählt ausweislich der Ansprüche 5 und 8 das Physostigmin. Auch die Verwendung des TTS gemäß verteidigtem Patentsanspruch 10 beruht aus den vorgenannten Gründen ebenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (K4c: S. 151, letzter Abs. und S. 154, Abs. 1 bis 3 unter Tab. 1).

4. Der im Wortlaut aus dem Tenor hervorgehende Anspruch, der - wie unter II.1. ausgeführt - inhaltlich dem verteidigten Anspruch 9 entspricht, erweist sich als rechtsbeständig.

4.1. Das Verfahren zur Herstellung eines TTS nach diesem Anspruch ist neu. Dies hat auch die Klägerin eingeräumt und geht im Einzelnen aus den nachfolgenden Erörterungen zur erfinderischen Tätigkeit hervor.

4.2. Das Herstellungsverfahren eines TTS zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte mit dem im Anspruch genannten Maßnahmen beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Den nächst kommenden Stand der Technik beschreibt die Entgegenhaltung K3. In dieser Entgegenhaltung wird das Ziel angestrebt, Physostigmin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Form eines TTS zur Behandlung der Alzheimer Krankheit bereitzustellen, welches das Physostigmin über einen Zeitraum von 24 Stunden kontrolliert abgibt und welches sich während der Lagerung nicht merklich zersetzt (Sp. 1, Z. 48 bis 56). Zur Herstellung des physostigminhaltigen Laminats - entsprechend dem patentgemäßen Arbeitsschritt III - wird gemäß K3 der Wirkstoff zusammen mit den Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht in Lösung homogen vermischt und auf die wirkstoffundurchlässige Deckschicht aufgetragen, worauf gegebenenfalls das oder die Lösemittel verdampft werden (Sp. 3, Z. 22 bis 28). Das Abdecken mit einer Schutzfolie und anschließende Ausstanzen erfolgt bei K3 nach dem Auftrag der Reservoirschicht auf die Deckschicht und dem Entfernen des Lösemittels (Sp. 3, Z. 49 bis 51).

Im Unterschied zum Verfahren nach dem Streitpatent wird in K3 jedoch weder die Herstellung eines wirkstofffreien Laminats I noch die dem Arbeitsschritt II entsprechende Herstellung eines scopolaminhaltigen Laminats beschrieben. Damit weist das in K3 angegebene Verfahren auch nicht das in Arbeitsschritt IV streitpatentgemäß vorgenommene Verbinden der wirkstoffhaltigen Lamine II und III mit dem Laminat I auf.

Somit kann K3 dem Fachmann keine Anregung dahingehend vermitteln, zur Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe ein Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems zur Prophylaxe und zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte nach dem einzigen Patentanspruch gemäß Urteilsformel bereitzustellen.

Auch den weiteren Entgegenhaltungen kann der Fachmann keine Anregungen entnehmen, die ausgehend von K3 zur Lehre des verteidigten Anspruches 9 führen.

Die Lehre der Entgegenhaltung K2 geht insoweit nicht über die der K3 hinaus, als sie dem Fachmann ebenfalls keine Hinweise auf die im patentgemäßen Verfahren verwendeten Substanzen und Lösungsmittel zur Herstellung der Lamine I, II und III gibt und insbesondere im Unterschied zum streitpatentgemäßen TTS einen übereinander geschichteten Aufbau entweder gesättigter Wirkstoffreservoirs oder mit einem Wirkstoffgradienten versehene Reservoirs vorsieht (Anspruch 1).

Die Entgegenhaltung K21 offenbart ein Verfahren zur Herstellung eines TTS für die transdermale Anwendung von zwei Wirkstoffen, nämlich von Oestrogenen und Gestagenen, bei dem nacheinander die Bestandteile eines TTS auf eine Schutzschicht aufgetragen und gegebenenfalls miteinander verschweißt werden (Anspruch 3). Es wird dort zwar ausführlich auf mögliche Formulierungen einer - wirkstoffhaltigen - Klebeschicht Bezug genommen, die die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt jedoch stets über eine Steuermembran (S. 3, Z. 13 bis 22; S. 4, Z. 39 bis 44; S. 5, Z. 9 bis 22).

Das aus der Druckschrift K23 bekannte Matrixpflaster enthält keine Wirkstoffkombination, sondern als einzigen Wirkstoff Scopolamin (Sp. 6, Beispiel 1, Z. 37 bis 53 i. V. m. Sp. 3, Z. 60 bis 65 und Anspruch 1), zudem ist die wirkstoffhaltige Matrix direkt auf eine Polyester-Deckschicht aufgebracht (Sp. 6, Z. 56 bis 62).

Die übrigen Druckschriften K4c, K5 bis K10, K11 bis K18, K20 und K22 enthalten weder Hinweise auf die Hilfsstoffe noch auf Arbeitsschritte, die den Fachmann zu dem Herstellungsverfahren nach Anspruch 9 hätten anregen können. Selbst die Druckschrift K19, die beschreibt, Physostigmin und/oder Scopolamin in Kombination mit einem anderen Wirkstoff in einem TTS zur Behandlung von Demenz-Erkrankungen, wie Alzheimer, einzusetzen, gibt dem Fachmann keine weiteren Anregungen zur Herstellung eines TTS nach dem einzigen Patentanspruch gemäß

Urteilsformel (Brückenabs. Sp. 2/3 i. V. m. Sp. 4, Z. 18 bis 31 und 58 bis 66 und Ansprüchen 1, 2 und 9). Gleiches gilt für die im Partei-Gutachten K17 zitierten Druckschriften (174_3 bis 174_6 und 174_10/11).

Der Einwand der Klägerin, wonach es sich bei dem Verfahren nach dem verteidigten Anspruch 9 nur scheinbar um zahlreiche Verfahrensschritte handle, die überdies, wie z. B. Trocknen und Verdampfen, bekannt seien, mag zwar zutreffen. Auf die Anzahl der Schritte kommt es bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit des Herstellungsverfahrens jedoch nicht entscheidend an. Vielmehr findet der Fachmann ausgehend von K3 in keiner der zahlreichen Entgegenhaltungen Anregung, eine saure Polyacrylatlösung in Verbindung mit einem basischen Methacrylat und den jeweiligen weiteren Hilfsmitteln gleichermaßen zu einem wirkstofffreien Laminat I und zu - die durchaus unterschiedlichen Wirkstoffe Physostigmin und Scopolamin enthaltenden - Laminaten II und III zu verarbeiten und diese in zwei getrennten Reservoirteilen mit vorgegebenen Größen nebeneinander auf dem wirkstofffreien Laminat ohne eine Steuermembran anzuordnen, die zu einem TTS mit allseitig geschützten und vollflächig klebrigen Wirkstoffreservoirteilen führen.

Nach alledem war die Rechtsbeständigkeit des im Tenor aufgeführten Verfahrensanspruchs festzustellen.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 92 Abs. 1 ZPO.
Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG
i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

gez.

Unterschriften