



BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 14/05

(Aktenzeichen)

Verkündet am
7. Dezember 2007

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend das ergänzende Schutzzertifikat für
Arzneimittel 196 75 048.2

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 7. Dezember 2007 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Schröder, des Richters Harrer, der Richterin Dr. Proksch-Ledig und des Richters Dr. Gerster

beschlossen:

1. Die Beschwerde wird zurückgewiesen.
2. Die Rechtsbeschwerde wird zugelassen.

G r ü n d e

I

Mit Beschluss vom 29. Oktober 2004 hat die Patentabteilung 41 des Deutschen Patent- und Markenamts den am 20. Dezember 1996 eingegangenen Antrag der früheren Patentinhaberin auf Erteilung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel 196 75 048.2 zum Grundpatent EP 0 496 835 (im folgenden Grundpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 690 19 366 geführt wird, gemäß § 49 a PatG zurückgewiesen.

Das Grundpatent mit der Bezeichnung

„Methode und Zusammensetzung zur Behandlung solider Tumoren“

umfasst 8 Patentansprüche, von denen der Patentanspruch wie folgt lautet:

Liposomen-Zusammensetzung zur Verwendung bei der Lokalisierung eines tumorabbildenden Mittels oder eines Antitumormittels in einem festen Tumor über den Blutstrom, wobei die Zusammensetzung folgendes enthält:

Liposomen, zusammengesetzt aus bläschenbildenden Lipiden und 1-20 Mol-% eines amphipatischen bläschenbildenden Lipids, das mit einem unter Polyethylenglycol, Polymilchsäure, Polyglycolsäure und Polymilchsäure/Polyglycolsäure-Copolymeren ausge-

wählten hydrophilen Polymeren mit einem Molekulargewicht von 1000-5000 Dalton derivatisiert ist, die eine durchschnittliche Liposomengröße von etwa 0,07-0,12 µm aufweisen, und ein tumorabbildendes Mittel oder ein Antitumormittel in einer in Liposomen eingeschlossenen Form.

Die Ansprüche 2 bis 8 betreffen besondere Ausgestaltungen der Liposomenzusammensetzung, ihre Verwendung und ein Verfahren zur Herstellung eines tumorabbildenden Mittels.

Im Erteilungsantrag vom 20. Dezember 1996 ist die Bezeichnung des zugelassenen Erzeugnisses, für das Schutz begehrt wird, mit „CAELYX, Wirkstoff: Doxorubicin - Hydrochlorid“ angegeben. Der Antrag bezieht sich auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels mit der Bezeichnung CAELYX[®] in der Bundesrepublik Deutschland durch den Zulassungsbescheid der EG Kommission vom 21. Juni 1996 mit der Zul.-Nr. EU 1/96/011/001 bzw. EU 1/96/011/002.

Zur Begründung der Zurückweisung führt die Patentabteilung aus, dass die im Zulassungsbescheid angegebene Zulassung für „CAELYX[®]-Doxorubicin-Hydrochlorid“ auch bei Genehmigung nach dem für Deutschland maßgeblichen Datum 1. Januar 1988 nicht die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen des Erzeugnisses, Doxorubicin-Hydrochlorid, in der Gemeinschaft sei, da gemäß Roter Liste, 1987, Nr. 85041, Doxorubicin-Hydrochlorid bereits in dem zugelassenen handelsüblichen Arzneimittel bekannt gewesen sei. Die Bedingung der Übergangsregelung, Artikel 19(1) der EG-Verordnung Nr. 1768/92 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel (VO) sei damit nicht erfüllt. Der Argumentation der Anmelderin, wonach nicht Doxorubicin-Hydrochlorid, sondern eine Mischung aus zwei Doxorubicin-Salzen (Hydrochlorid und Sulfat) in Kombination mit Polyethylenglycol-oberflächenmodifizierten Liposomen aufgrund ihrer von den herkömmlichen Doxorubicin-Hydrochlorid-Präparaten verschiedenen pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften als das Erzeugnis des zu-

gelassenen Arzneimittels „CAELYX[®]“ anzusehen sei, könne nach ständiger Rechtsprechung nicht gefolgt werden. Als Wirkstoff im Sinne der VO sei der in der Zulassung als arzneilich wirksamer Bestandteil angegebene Stoff, bzw. bei Kombinationen als arzneilich wirksame Bestandteile angegebene Stoffe, zu verstehen („Clarithromycin“, BPatGE 41, S. 56-64; „Osfemol“, BPatG, 23.01.2001 14 W (pat) 8/99). Dies sei Doxorubicin-Hydrochlorid, nicht Doxorubicin-Hydrochlorid zusammen mit dem in der Zulassung nicht aufgeführten Doxorubicin-Sulfat bzw. den üblicher Weise als Hilfsstoffe geltenden oberflächenmodifizierten Liposomen. Es könne auch in einem Arzneistoff-Lipid-Komplex keine Wirkstoffkombination gesehen werden, da die mit Polyethylenglycol oberflächenmodifizierten Liposomen für sich genommen kein Wirkstoff im Sinne von § 4 Nr. 19 AMG bzw. Artikel 1b) der VO seien.

Gegen diesen Beschluss richtet sich die Beschwerde der Anmelderin.

Auf den Zwischenbescheid des Senats vom 23. April 2007, in dem auf mangelnde Erfolgsaussichten der Beschwerde im Hinblick auf die EuGH-Entscheidung C-431/04 - Wirkstoffzusammensetzung (GRUR 2006, 694) hingewiesen wurde, beantragt die Anmelderin nunmehr die Erteilung eines ergänzenden Schutzzertifikats für das Erzeugnis „Doxorubicin-Sulfat“. Sie macht geltend, dass durch den Einschluss von Doxorubicin in pegylierten Liposomen und die Ausfällung als Doxorubicin-Sulfat ein neuer Wirkstoff gegenüber Doxorubicin-Hydrochlorid gebildet werde. Aus der Zusammensetzung des Arzneimittels CAELYX[®] folge, dass für den vom Wirkstoff Doxorubicin-Hydrochlorid verschiedenen Wirkstoff Doxorubicin-Sulfat das Schutzzertifikat zu erteilen sei. In der Zulassung selbst würden unter weiteren Bestandteilen MPEG-DSPE, HSPC, Cholesterin, Ammoniumsulfat genannt, die auch in der Injektionssuspension enthalten seien. Zur Erläuterung des in CAELYX[®] beinhalteten Wirkstoffs, nämlich Doxorubicin-Sulfat in pegylierten Liposomen, reicht die Anmelderin eine eidesstattliche Erklärung von Herrn Dr. Francis J. Martin (Anlage A) mit den Anlagen

- (2) Lasic et al, FEBS, Vol 312, 255 bis 258 (1992), und
- (3) Pharmakologischer Gutachterbericht zu CAELYX[®] (Stealth[®] Liposomal Doxorubicin HCl) in Human & Experimental Toxicology (1996) 15, 752 bis 785

ein. Daraus leite sich ab, dass Doxorubicin-Sulfat ein gegenüber Doxorubicin-Hydrochlorid unterschiedlicher Wirkstoff sei, der in dem Arzneimittel CAELYX[®] in speziell präparierten Liposomen vorliege, wodurch er eine Wirkung als arzneilich wirksamer Bestandteil entfalte und zu pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Arzneimittels führe, die sich signifikant von denen herkömmlicher Zubereitungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid unterscheiden. Die Patentabteilung habe bei ihrer Bewertung übersehen, dass der Wirkstoff in CAELYX[®] Doxorubicin-Sulfat und nicht das Hydrochlorid sei, für den die Zulassung vom 21. Juni 1996 die erste Zulassung in der Gemeinschaft bilde. Doxorubicin-Sulfat sei auch durch das Grundpatent geschützt. Damit seien alle Bedingungen von Art. 3 und 19 der VO (EWG) Nr. 1768/92 erfüllt. Nach Punkt (14) der Präambel der EG-Verordnung Nr. 1610/96 für Pflanzenschutzmittel könne außerdem ein weiteres Zertifikat für ein Derivat (Salz) eines Wirkstoffs erteilt werden, auch wenn ein Zertifikat für den Wirkstoff an sich bereits erteilt worden sei, sofern dieses Derivat Gegenstand eines Patents sei. Nach der Präambel dieser Verordnung sei Nr. 14 auch für die Auslegung von Art. 3 der VO (EWG) Nr. 1768/92 anzuwenden. Auch seien bereits in Großbritannien und den Niederlanden entsprechende Schutzzertifikate für Doxorubicin-Sulfat auf Grundlage des gleichen Grundpatents erteilt worden (vgl. Anlage B). Nach Punkt (6) und (7) der Präambel der VO (EWG) Nr. 1768/92 sei eine einheitliche Lösung im Bereich der Gemeinschaft anzustreben.

Die Anmelderin beantragt,

den angefochtenen Beschluss aufzuheben und ein ergänzendes Schutzzertifikat zu erteilen für das Erzeugnis "Doxorubicin-Sulfat",

hilfsweise für das Erzeugnis „Kombination aus Doxorubicin Sulphat und Doxorubicin-Hydrochlorid“

Außerdem regt sie die Zulassung der Rechtsbeschwerde zu folgender Rechtsfrage an:

„Nach welchen Kriterien bemisst sich, ob ein spezielles Salz einer Base einen neuen Wirkstoff gegenüber einem anderen Salz der Base darstellt?“

Welche neuen pharmakologischen Eigenschaften muss ein Salz einer Base gegenüber einem früher zugelassenen, anderen Salz der Base erfüllen, um als neuer Wirkstoff zu gelten?“

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Akteninhalt verwiesen und Bezug genommen.

II

Die Beschwerde ist gemäß Art. 7 VO (EWG) Nr. 1768/92 i. V. m. § 16a Abs. 2 und § 73 PatG zulässig.

Sie führt jedoch in der Sache nicht zum Erfolg, da die Voraussetzungen zur Erteilung eines ergänzenden Schutzzertifikats für das durch den Zulassungsbescheid für das Arzneimittel CAELYX[®] identifizierte Erzeugnis nicht erfüllt sind.

Grundlage für die Beurteilung des Erteilungsverlangens sind Art. 3 i. V. m. Art. 19 VO (EWG) Nr. 1768/92.

Der Senat teilt die Auffassung der Anmelderin, dass Art. 3 a) VO (EWG) Nr. 1768/92 der Erteilung nicht entgegensteht, da auch das beanspruchte Doxoru-

bicin-Sulfat unter das Grundpatent fällt. Ebenfalls gefolgt werden kann der Anmelderin darin, dass die arzneimittelrechtliche Genehmigung (Zulassungsbescheid der EG-Kommission vom 21. Juni 1996) auch eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Doxorubicin-Sulfat erfasst, da der Begriff Erzeugnis im Sinne von 1 b) VO (EWG) Nr. 1768/92 nicht nur auf die spezielle Form des Wirkstoffs beschränkt ist, die durch die arzneimittelrechtliche Genehmigung identifiziert wird (vgl. BGH GRUR 2002, 415 - Sumatriptan). Somit sind auch die Voraussetzungen des Art. 3 b) erfüllt. Im Grundpatent wie in der arzneimittelrechtlichen Genehmigung ist zwar Doxorubicin-Sulfat nicht *expressis verbis* genannt. Aus dem im Grundpatent angegebenen Herstellungsverfahren für mit Doxorubicin beladene Liposomen geht aber hervor, dass Doxorubicin mit Hilfe von Ammoniumsulfat in die Liposomen aufgenommen wird (vgl. Beispiel 10 i. V. m. S. 8 Z. 53 bis S. 9 Z. 38 und S. 10 Z. 34 bis 55 des Grundpatents). Der von der Anmelderin eingereichten eidesstattlichen Erklärung von Herrn Dr. Martin (Anlage A, S. 3 bis 8, Punkt 2 bis 5) ist dann in Verbindung mit der Literaturstelle (2) zu entnehmen, dass dabei in Wasser nahezu unlösliches Doxorubicin-Sulfat im wässrigen Teil innerhalb der Liposomen ausfällt, also Doxorubicin-Sulfat im hergestellten Produkt vorliegt. Dies kann auch aus der arzneimittelrechtlichen Zulassung abgeleitet werden, da dort die im Grundpatent als Bausteine der Liposomen genannten Lipide MPEG-DSPE, HSPC und Cholesterin gleich dem Ammoniumsulfat unter Hilfsstoffen neben Doxorubicin-Hydrochlorid als Wirkstoff der Injektionssuspension genannt sind (vgl. Anhang I Abschnitt 2, 3 und 6.1). Damit ergibt sich hier die Fallkonstellation, dass in der arzneimittelrechtlichen Genehmigung ein Wirkstoff in Form eines Salzes genannt wird und durch ein in Kraft befindliches Grundpatent geschützt ist (hier: Doxorubicin-Hydrochlorid), das Zertifikat dann den Wirkstoff als solchen ebenso wie seine verschiedenen Derivate wie Salze (hier: Doxorubicin-Sulfat) als Arzneimittel schützen kann, soweit sie dem Schutz des Grundpatents unterliegen (EuGH, GRUR Int., 2000, 69, C-392/97 - Farmitalia, Ziff. 21).

Nicht gefolgt werden kann der Anmelderin jedoch in ihrer Ansicht, dass diese Genehmigung auch die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen des Erzeugnisses (= Wirkstoffs) als Arzneimittel in der europäischen Gemeinschaft sei.

Dies wäre nur dann der Fall, wenn es sich bei Doxorubicin-Sulfat um einen anderen, neuen Wirkstoff gegenüber Doxorubicin-Hydrochlorid handelte. Dies trifft hier nicht zu. Die Anmelderin hat unter Hinweis auf die Zulassung, das Grundpatent und den mit der eidesstattlichen Versicherung eingereichten pharmakologischen-toxikologischen Gutachterbericht (3) vorgetragen, dass Doxorubicin-Sulfat in liposomaler Formulierung gegenüber Doxorubicin-Hydrochlorid in nicht liposomaler Formulierung sowohl eine verbesserte arzneiliche Wirksamkeit für die beiden Salzen hauptsächlich zugrunde liegende Indikation, nämlich die Chemotherapie bei AIDS-assoziiertem Karposi-Sarkom, als auch verringerte Toxizität aufweise. Die Auffassung der Anmelderin, dass deshalb Doxorubicin-Sulfat ein neuer Wirkstoff im Sinne der Definition des Erzeugnisses gemäß Art. 1 b) VO (EWG) Nr. 1768/92 sei, kann aber nicht nachvollzogen werden, was sich auch aus der eidesstattlichen Erklärung von Herrn M... ergibt. Denn dort wird bestätigt, dass es sich bei Doxorubicin-Hydrochlorid und Doxorubicin-Sulfat um zwei verschiedene Formulierungen desselben aktiven Bestandteils, nämlich Doxorubicin, handelt, wogegen z. B. Doxorubicin und Vincristin zwei verschiedene Wirkstoffe sind (Anlage A, S. 8 Z. 3 v. u. bis S. 9 Abs. 1). Bei Doxorubicin-Sulfat handelt es sich also lediglich um ein weiteres Salz des selben bereits in Form seines Hydrochlorids zugelassenen Wirkstoffs Doxorubicin (vgl. Rote Liste, 1987, Nr. 85041). Dieses in der Roten Liste genannte Erzeugnis schließt dann auch den Wirkstoff ebenso wie seine Derivate wie Salze mit ein (EuGH a. a. O. Ziff. 21). Je Erzeugnis darf nur ein Zertifikat erteilt werden, wobei es sich bei dem Erzeugnis im engeren Sinn um einen Wirkstoff handeln muss. Werden an dem Arzneimittel unbedeutende Änderungen vorgenommen, z. B. die Verwendung eines anderen Salzes, so wird kein neues Zertifikat erteilt (EuGH C-431/04 - Wirkstoffzusammensetzung (GRUR 2006, 694, Ziff. 19). Dabei spielt es keine Rolle, ob die Darreichung des Wirkstoff-

fes in Form eines neuen Salzes eine Auswirkung auf die arzneiliche Wirksamkeit des Wirkstoffs hat (EuGH C-431/04 a. a. O. Ziff. 28).

Somit deckt die Zulassung und Genehmigung für das Inverkehrbringen für Doxorubicin-Hydrochlorid sowohl die Base Doxorubicin, als auch andere pharmakologisch verträgliche Salze, wie hier das Doxorubicin-Sulfat ab. Das bereits zugelassene Doxorubicin-Hydrochlorid (siehe Beschluss der Patentabteilung) stellt somit in Bezug auf das beanspruchte Doxorubicin-Sulfat die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen des durch das Arzneimittel CAELYX[®] identifizierten Wirkstoff Doxorubicin-Sulfat dar. Die Zulassung der EG-Kommission vom 21. Juni 1996 für CAELYX[®] ist daher nicht die erste Zulassung für Doxorubicin-Sulfat. Die Erteilung gemäß Hauptantrag scheidet somit an Art. 3d) VO (EWG) Nr. 1768/92.

Für die im Rahmen des Art. 3 d) VO (EWG) 1768/92 zu treffende Beurteilung kann aus dem 14. Erwägungsgrund der VO (EWG) 1610/96, der nach dem 17. Erwägungsgrund zur VO (EWG) 1610/96 auch im Rahmen der VO (EWG) 1768/92 für Arzneimittel-Schutzzertifikate zu berücksichtigen ist, nicht hergeleitet werden, dass ein weiteres Zertifikat für ein Derivat (Salz) eines Wirkstoffs erteilt werden könne, auch wenn ein Zertifikat für den Wirkstoff an sich erteilt worden sei, sofern dieses Derivat Gegenstand eines Patents sei. Dieser Erwägungsgrund ist allenfalls im Rahmen des Art. 3 c) VO (EWG) 1768/92 zu berücksichtigen. Dass ein Zertifikat für ein weiteres Salz auch dann erteilt werden kann, wenn bereits eine erste Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Gemeinschaft für ein anderes Salz oder den Wirkstoff an sich vorliegt, lässt sich aus dem 14. Erwägungsgrund der VO (EWG) 1610/96 hingegen nicht entnehmen.

Bei der mit Hilfsantrag beanspruchten Kombination ist keine andere Entscheidung gerechtfertigt, da es sich hierbei nicht um die Kombination zweier Wirkstoffe, sondern um eine Kombination zweier Salze desselben, bereits zugelassenen Wirkstoffs handelt.

Die Erteilung von Schutzzertifikaten für Doxorubicin-Sulfat aufgrund derselben Zulassung für CAELYX[®] in Großbritannien und den Niederlanden steht der vorliegenden Entscheidung im Gegensatz zur Ansicht der Anmelderin auch unter dem Gesichtspunkt einer anzustrebenden einheitlichen Lösung (6 und 7 der Präambel der VO) nicht entgegen.

Auch wenn die VO (EWG) 1768/92 einheitliche Voraussetzungen für die Erteilung des Zertifikats in allen Mitgliedstaaten schaffen soll (vgl. 7. Begründungserwägung) bleibt das Verfahren der Erteilung ein nationales Verfahren (Art. 9 Abs. 1 VO (EWG) 1768/92). Wie auf dem Gebiet des Patentwesens bei Erteilung eines Patents dies auch der Fall ist, ist die Befassung der nationalen Stellen an der Beurteilung unvermeidbar. Die nationalen Stellen können über die Anwendung der erforderlichen Kriterien durchaus unterschiedlicher Auffassung sein. Die Gewährung eines Schutzrechts auf nationaler Ebene bleibt durch die Rechtstradition jedes einzelnen Staates geprägt. Unterschiedliche Praktiken je nach Mitgliedstaat bei der Zertifikatserteilung durch nationale Stellen wird daher durch die VO (EWG) 1768/92 nicht ausgeschlossen.

Nach alledem kann die Beschwerde keinen Erfolg haben.

Die Rechtsbeschwerde war zuzulassen, da die hier entscheidungserhebliche Frage, ob ein spezielles Salz der gleichen Base gegenüber einem anderen Salz einen neuen Wirkstoff darstellt, mangels einer Legaldefinition des Begriffs „Wirkstoff“ auch von einer Auslegung des Wirkstoffbegriffs i. S. des Art. 1 b) VO (EWG) 1768/92 abhängen kann, so dass auch nach Erlass der Entscheidung EuGH - C 431/04 - Wirkstoffzusammensetzung (GRUR 2006, 694) dies weiterer

höchstrichterlicher Klärung bedarf (§ 100 Abs. 2 PatG).

Schröder

Harrer

Proksch-Ledig

Gerster

Na