



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

3 Ni 51/05 (EU)

(Aktenzeichen)

Verkündet am
30. Oktober 2007

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 732 926
(DE 594 10 246)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 30. Oktober 2007 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer, des Richters Engels, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster sowie der Richterin Dr. Schuster

für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 732 926 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland teilweise im Umfang des Patentanspruchs 1 und der hierauf rückbezogenen Patentansprüche 2 und 4 bis 9 für nichtig erklärt, soweit sich diese Patentansprüche auf eine parenterale Applikation der Wirkstoffkombination beziehen.
2. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil wird im Kostenpunkt gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig für vollstreckbar erklärt.

Tatbestand

Die Beklagten sind eingetragene Inhaberinnen des am 6. Dezember 1994 beim Europäischen Patentamt als internationale PCT-Anmeldung mit der Veröffentlichungsnummer WO 95/015756 angemeldeten, die Priorität der deutschen Patentanmeldung DE 43 42 173 vom 10. Dezember 1993 in Anspruch nehmenden, u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patentes 0 732 926 B1 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 594 10 246 geführt wird. Das Streitpatent betrifft eine pharmazeutische Formulierung zur Prophylaxe bzw. Vorbehandlung einer Vergiftung durch phosphororganische Cholinesterasehemmer und umfasst 9 Patentansprüche, die - unter Berücksichtigung eines Druckfehlers in Anspruch 1 - folgendermaßen lauten:

1. Pharmazeutische Formulierung zur Prophylaxe bei Vergiftungsgefahr durch phosphororganische Cholinesterasehemmer in Gefährdungsbereichen mit Gifteinsatz insb. im landwirtschaftlichen oder militärischen Bereich, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus zumindest einem Parasympathikomimetikum und mindestens einem Parasympathikolytikum in einer Darreichungsform für orale oder parenterale Applikation der Wirkstoffkombination mit kontrollierter und aufeinander abgestimmter Freisetzung der Wirkstoffe.
2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als intramuskuläres oder subcutanes Injektionspräparat in Form einer Injektionslösung auf nicht-wässriger Grundlage vorliegt.
3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer oral applizierbaren Form als Kapsel mit einer semipermeablen Membran-Wand mit kleiner Öffnung vorliegt.

4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombination in fester Form oder an Ionenaustauscher-Harze adsorbiert enthält.
5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Parasympathikolytikum aus der Gruppe der Tropaalkaloide, deren Salzen und racemischen Gemischen ausgewählt ist.
6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Darreichungsform vorliegt, bei welcher das Parasympathikomimetikum indirekt wirksam ist.
7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das indirekt wirksame Parasympathikomimetikum Acetylcholinesterasehemmer umfasst.
8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin, Heptylphysostigmin, Neostigmin, Pyridostigmin, Tetrahydroacridin und Velnacridin sowie deren Salze und deren racemische Gemische umfasst.
9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Parasympathikolytikum Scopolamin und/oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze und das Parasympathikomimetikum Physostigmin und/oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze ist.

Die Klägerin richtet ihre Nichtigkeitsklage gegen die Gegenstände der Patentansprüche 1, 2 und 4 bis 9, soweit sie zur parenteralen Applikation vorgesehen sind, und stützt die Klage auf mangelnde Patentfähigkeit infolge fehlender Neuheit und erfinderischer Tätigkeit, ferner darauf, dass ein Offenbarungsmangel vorliege. Zur Begründung ihres Vorbringens nennt sie - unter Bezug auf das zwischen ihr und der Beklagten 1 unter dem Aktenzeichen 3 Ni 46/04 vor dem Senat geführte Streitverfahren - die Druckschriften:

- K2 DE 33 15 272 A1
- K3 DE 38 43 239 C1
- K4a Levy, A. et al. in: Proc. 4th Int. Symp. on Protection Against Chemical Warfare Agents; Stockholm, Sweden 8 - 12 June 1992, S. 277 bis 284
- K4b Meshulam, Y. et al. in: Medical Defence Bioscience Review, Proceedings, 1993, 2, S. 811 bis 819
- K4c Levy, A. et al. in Proc. 3rd Int. Symp. on Protection Against Chemical Warfare Agents; Umea, Sweden 11 - 18 June 1989, S. 151 bis 156
- K5 Muñoz, O. and Casale J. F., Z. Naturforsch., 2003, 58 c, S. 626 bis 628
- K6 Forth, W., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl., 1987, Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG, Mannheim, S. 105 bis 106
- K7 Brufani, M. et al., Europ. J. Biochem., 1986, 157, S. 115 bis 120 - Abstract
- K8 Römpf Chemie-Lexikon, S. 2963 „Neostigmin“

- K17 EP 0 732 926 B1 (Streitpatent)
- K18 Lim, D. K. et al., Pharm. Biochem. Behavior, 1989, 31, S. 633 bis 639
- K19 Gutachten von Prof. Dr. Geoffrey Lee vom 27. September 2007 mit den Anlagen Lee_926_1 bis Lee_926_20
- K20 Mitteilung des EPA vom 13. Oktober 1999 und Anspruchsvorschlag

- K21 Teilnehmerliste 4th Int. Symp. zu K4a
- K22 Art. X Nr. 3, Chemiewaffenkonvention
- K23 Sworn Statement Dr. David Whitfield vom 11. September 2006
- K24 Bestätigungsschreiben TIB Hannover vom 6. Juni 2007 zu K4c
- K25 Lim, D. K. et al., Fund. Appl. Tox. 1991, 16, S. 482 bis 489
- K26 Anderson, D. R. et al., Drug Chem. Toxicol. 1991, 14,
S. 1 bis 19
- K27 von Bredow, J. et al., Fund. Appl. Tox. 1991, 17,
S. 782 bis 789
- K28 US 5 106 831 A
- K29 EP 0 275 716 A1
- K30 EP 0 285 563 B1
- K31 EP 0 279 977 A2
- K32 DE 36 42 931 A1
- K33 DE 31 21 152 A1
- K34 Sachs, D. P. und Leischow, S. J., Clin. Chest. Med. 1991, 12,
S. 769 bis 791 - Abstract
- K35 US 4 692 462
- K36 Römpf Chemie Lexikon, 9. Aufl., 1990,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 1471 „Galanthamin“
- K37 Thomsen, T. et al., Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1991, 29,
S. 487 bis 492 - Abstract
- K38 Lennox, W. J. et al., Drug Chem. Toxicol., 1992, 15, S. 271 bis 283
- K39 Berry W. K. and Davies, D. R., Biochem. Pharmacol., 1970, 19,
S. 927 bis 934
- K40 DE 41 15 558 A1

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 732 926 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland im Umfang des gemäß Hauptantrag verteidigten Patentanspruchs 1 und der rückbezogenen Patentansprüche 2 und 4 bis 10 soweit sie für eine parenterale Applikation vorgesehen sind, sowie des Patentanspruches 11 für nichtig zu erklären.

Die Beklagten verteidigen das Streitpatent im Umfang der in der mündlichen Verhandlung gemäß Hauptantrag eingereichten Patentansprüche 1 bis 11, hilfsweise gemäß vormaligem Hilfsantrag 2 mit den Patentansprüchen 1 bis 8 aus dem Schriftsatz vom 19. Oktober 2007 und beantragen,

die Klage abzuweisen.

Die gemäß Hauptantrag verteidigten Patentansprüchen 1 bis 11 unterscheiden sich von den Patentansprüchen erteilter Fassung lediglich dadurch, dass in Anspruch 1 hinter dem Wort „Injektion“ hinzugefügt ist: „in Form einer Injektionslösung auf nicht-wässriger Grundlage“, in Anspruch 2 die Wörter „oder subkutane“ gestrichen sind und in Patentanspruch 8 „Galanthamin“ als weiterer Acetylcholinesterasehemmer genannt wird. Die hinzugefügten Ansprüche 10 und 11 lauten wie folgt:

10. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Parasympathikolytikum Scopolamin oder Atropin und/oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze und das Parasympathikomimetikum Physostigmin, Pyridostigmin, Galanthamin und/oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze sind.

11. Verwendung einer Wirkstoffkombination bestehend aus zumindest einem Parasympathikomimetikum und mindestens einem Parasympathikolytikum zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung für eine intramuskuläre Injektion beim Menschen in Form einer Injektionslösung auf nicht-wässriger Grundlage, mit kontrollierter und aufeinander abgestimmter Freisetzung der Wirkstoffe, zur Prophylaxe bei Vergiftungsgefahr durch phosphororganische Cholinesterasehemmer in Gefährdungsbereichen mit Gifteinsatz insbesondere im landwirtschaftlichen oder militärischen Bereich.

Die hilfsweise verteidigten Patentansprüche 1 bis 8 unterscheiden sich von denjenigen der erteilten Fassung nur dadurch, dass in Anspruch 1 gestrichen ist „oder parenterale“ und dass ferner Anspruch 2 gestrichen ist. Die Beklagten hielten den Hilfsantrag trotz ausdrücklichen Hinweises des Senats aufrecht, dass die Patentansprüche 1 bis 8 dem nicht mit der Klage angegriffenen, auf eine orale Applikation der Wirkstoffkombination abstellenden Gegenstand der Patentansprüche erteilter Fassung, entsprechen.

Die Beklagten treten der Auffassung der Klägerin in allen Punkten entgegen und halten das Streitpatent in dem verteidigten Umfang für patentfähig. Ihr Vorbringen stützen sie auf folgende Dokumente:

- Anlage A Schreiben der TIB/UB Hannover an die Beklagte 1, dort eingegangen am 19. Januar 2005, zum dortigen Akzessionierungstag der Entgegenhaltung K4a
- Anlage B Schreiben der British Library vom 3. April 2006 an die Beklagte 1 zum Einstellungstag der Entgegenhaltung K4a
- Anlage F Presseerklärung der US-Firma Countervail Corporation (New Jersey) vom 2. August 2007

- Anlage G WO 2006/036686 A2
Anlage H Albuquerque E. X. et al., PNAS 2006, 103,
S. 13220 bis 13225
Anlage I Gosden, E. et al., Abstract zur 4. Medizinischen C-
Schutz-Tagung des BMVg, April 1999

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit führt zur Nichtigkeit des Streitpatents in dem im Tenor genannten Umfang (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ).

I.

1. Das Streitpatent betrifft eine pharmazeutische Formulierung zur Prophylaxe bei Vergiftungsgefahr durch phosphororganische Cholinesterasehemmer in Gefährdungsbereichen mit Gifteinsatz insbesondere im landwirtschaftlichen oder militärischen Bereich.

Wie einleitend im Streitpatent ausgeführt wird, sind u. a. die als Insektizide in der Landwirtschaft und als Nervenkampfstoffe eingesetzten cholinesterasehemmenden Phosphorsäureester, wie Nitrostigmin, Tabun, Sarin, Soman oder VX, für Menschen hoch toxisch. Eine Vergiftungsgefahr bestehe in diesem Fall umso mehr, als diese organischen Phosphorsäureester auch über die Haut aufgenommen werden könnten. Ihre Wirkung beruhe auf einer Hemmung der Acetylcholinesterase, eines Enzyms, das physiologischerweise die Wirkung der an bestimmten Nervenendigungen freigesetzten Überträgersubstanz Acetylcholin beende, was zur Folge habe, dass der Körper mit dieser Substanz überschwemmt werde. Die medikamentöse Grundbehandlung bestehe in der Verabreichung des Parasympathikolytikums Atropin, womit die überschießende muskarinische Acetyl-

cholin-Wirkung, die sich u. a. in einer Sekretionssteigerung in den Atemwegen, in Bronchospasmen oder der Hemmung des zentralnervösen Atemantriebs äußere, blockiert werde. Ein geeigneter Antagonist zur Normalisierung der überschießenden nikotinischen Acetylcholin-Wirkung stehe jedoch nicht zur Verfügung. Aufheben lasse sich die peripher ausgelöste Muskellähmung nur mit Oximen, die die gehemmte Acetylcholinesterase reaktivierten. Ferner führten einige phosphorische Cholinesterasehemmer durch Abspaltung von Alkylresten nach der Anlagerung an das Enzym zur Bildung stabilisierter Komplexe („Alterung“), die sich durch Oxime nicht reaktivieren ließen. Bei Vergiftungen mit dem Nervengas Soman trete diese Alterung bereits nach zwei bis fünf Minuten ein. In diesen Fällen könne die Wirksamkeit von Atropin und Oximen wesentlich verbessert werden, wenn eine Vorbehandlung mit indirekten Parasympathikomimetika, wie z. B. den Carbaminsäureestern Pyridostigmin und Physostigmin, erfolge. Carbaminsäureester hemmten die Acetylcholinesterase ähnlich wie Phosphorsäureester, allerdings sei die Bindung kurzfristiger und voll reversibel. Nachdem auch die Behandlung einer Vergiftung mit phosphororganischen Insektiziden schnelle ärztliche Hilfe erfordere, bestehe der Bedarf an Medikamenten, die prophylaktisch einer Intoxikation entgegen wirkten. Zwar sei für diesen Zweck bereits der Einsatz von Carbaminsäureestern beschrieben, deren therapeutische Breite sei allerdings gering. So lasse sich mit Physostigmin eine hohe Schutzwirkung erreichen, diese sei aber mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Alleine durch eine Kombination mit einem Parasympathikolytikum könnten diese nicht unterdrückt werden. Zusätzlich sei in diesen Fällen daher die Gabe von Tranquilizern, nämlich Diazepam und Clonazepam, deren Nebenwirkungsprofil ebenfalls problematisch sei, zwingend erforderlich (vgl. Streitpatentschrift K17 Abs. [0003] bis [0007]).

2. Dem Streitpatent liegt davon ausgehend die Aufgabe zugrunde, die prophylaktische Gabe von Carbaminsäureestern oder anderen indirekten Parasympathikomimetika in einer Dosierung zu ermöglichen, die einen ausreichenden Schutz gegen phosphororganische Cholinesterasehemmer ohne unerwünschte Begleiterscheinungen bewirkt (vgl. Streitpatentschrift K17 S. 3 Abs. [0008]).

3. Gelöst wird diese Aufgabe nach Patentanspruch 1 in der gemäß Hauptantrag verteidigten Fassung durch eine

1. pharmazeutische Formulierung
2. zur Prophylaxe bei Vergiftungsgefahr durch phosphororganische Cholinesterasehemmer, enthaltend
3. eine Wirkstoffkombination bestehend aus
 - 3.1. mindestens einem Parasympathikomimetikum und
 - 3.2. mindestens einem Parasympathikolytikum
4. in einer Darreichungsform der Wirkstoffkombination
 - 4.1. für orale Applikation oder
 - 4.2. für eine intramuskuläre Injektion
 - 4.2.1. in Form einer Injektionslösung auf nicht-wässriger Grundlage
5. mit kontrollierter und aufeinander abgestimmter Freisetzung der Wirkstoffe.

4. Der zuständige Fachmann ist ein Pharmazeut, Chemiker oder Biologe mit Kenntnissen über Nervengifte und deren Bekämpfung sowie Kenntnissen über die Formulierung von Wirkstoffen.

II.

Die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 11 der gegenüber dem Streitpatent geänderten Fassung gemäß Hauptantrag erweisen sich als nicht patentfähig, weil sie gegenüber der Druckschrift K27 in Verbindung mit der Druckschrift K25 sowie dem Wissen des Fachmannes nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhen (Art. 54 EPÜ).

1. Die Änderung des Patentanspruchs 1 in der Fassung gemäß Hauptantrag gegenüber der erteilten Fassung durch die Beschränkung der parenteralen Applikation auf eine intramuskuläre Injektion in Form einer Injektionslösung auf nicht-wässriger Grundlage ergibt sich unmittelbar aus dem erteilten Patentanspruch 2 sowie der Beschreibung des Streitpatentes S. 4, Z. 48. Die Offenbarung des die Verwendung einer Wirkstoffkombination betreffenden Patentanspruches 11 leitet sich von den erteilten Patentansprüchen 1 und 2 i. V. m. der Beschreibung des Streitpatentes S. 3 Abs. [0003], S. 4 Abs. [0018] sowie S. 6 Abs. [0027] ab.

Die nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 10 gehen auf die erteilten Patentansprüche 2 bis 9 i. V. m. Streitpatentschrift S. 4 Z. 17 bis 19 und Z. 21 bis 23 zurück.

Das Patentbegehren hält sich im Umfang der ursprünglichen Offenbarung. Jedenfalls im Hinblick auf die Patentansprüche 1 bis 9 ist weder der Patentgegenstand noch der Schutzbereich des Streitpatentes erweitert worden, weshalb die Beschränkungen zulässig sind.

Gegen gemäß Hauptantrag vorgenommene Hinzufügung der Patentansprüche 10 und 11 bestehen jedoch erhebliche Bedenken. Denn unabhängig von der sich bei jeder Änderung von Patentansprüchen stellenden Frage der Zulässigkeit im Hinblick auf das Verbot unzulässiger Erweiterungen i. S. v. §§ 21 Abs. 1 Nr. 4, 22 Abs. 1 PatG (vgl. auch Keukenschrijver, GRUR 2001, 571, 573), sind im Nichtigkeitsverfahren nur beschränkende Änderungen im Umfang des durch die Nichtigkeitsgründe bestimmten Überprüfungsrahmens zulässig (vgl. Busse, PatG, 6. Aufl., § 84 Rdn. 9). Hieraus folgt, dass sich eine Selbstbeschränkung sachlich in dem durch das Beschränkungsverfahren vorgegebenen Rahmen halten muss und insbesondere nicht zu einem korrigierenden Wiederaufgreifen des Erteilungsverfahrens und zu einem „aliud“ führen darf (vgl. BGH GRUR 2005, 145, 146 - elektronisches Modul; Keukenschrijver, GRUR 2001, 571, 573). Bloße Klarstellungen, die keine Beschränkung bedeuten, sind deshalb ebenso als unzulässig zu erachten (vgl. BGH GRUR 1998, 757 - Düngerstreuer) wie sonstige nicht beschränkende

Änderungen, z. B. die Umstellung von Patentansprüchen oder die Aufstellung neuer Patentansprüche (vgl. Keukenschrijver in Busse PatG, 7. Aufl., § 84 Rdn. 9 m. w. H.; zum Einspruchs- und Einspruchsbeschwerdeverfahren aA BPatG GRUR 2002, 327 - Erstes Impulssignal entgegen BPatG BIPMZ 2001, 223 - Spülgut).

Die Frage, ob die Hinzufügung weiterer Ansprüche, seien sie selbständig oder unselbständig, eine unzulässige, nicht beschränkende Überarbeitung und Umgestaltung des Patents zu einem „aliud“ darstellt, kann in dem vorliegenden Fall aber letztlich unentschieden bleiben. Denn selbst wenn man die Zulässigkeit der Patentansprüche 10 und 11 unterstellt, erweisen sie sich jedenfalls als nicht patentfähig.

2. Die Ausführbarkeit der Lehre des Patentanspruches 11, die von der Klägerin im Hinblick auf das Beispiel „Klinische Verträglichkeitsuntersuchungen“ (vgl. Streitpatent S. 6 Abs. [0027]) bestritten worden ist, ist anzuerkennen. Mit diesem Beispiel wird die Fähigkeit von Scopolamin, durch Physostigmin verursachte, unerwünschte Wirkungen zu unterdrücken, dargelegt. Die jeweiligen in diesem Zusammenhang für die betreffenden Wirkstoffe angegebenen Plasmakonzentrationen sind daher - entgegen der Auffassung der Klägerin - nicht mit den im Beitrag von A. Levy et al. im Symposiumbericht K4a genannten Plasmakonzentrationen vergleichbar. Die dort genannten Plasmakonzentrationen sind das Ergebnis eines Versuches mit einer anderen Zielsetzung, nämlich einer Untersuchung zur Schutzwirkung von Physostigmin und Scopolamin bei Vergiftungen durch phosphororganische Cholinesterasehemmer zur Ermittlung der dafür erforderlichen Dosierung (vgl. a. a. O. S. 278 Abs. 3 i. V. m. S. 280 Tab. 2 und S. 281 Abs. 1), von einem Versuch, der im Übrigen so auch im Beispiel „Tierexperimentelle Wirksamkeitsprüfung“ im Streitpatent beschrieben wird (vgl. a. a. O. S. 5/6 Abs. [0025]). Die von der Klägerin zitierten unterschiedlichen Plasmakonzentrationen können daher nicht als Indiz für eine mangelnde Ausführbarkeit gewertet werden.

3. Die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 11 sind, wie auch von der Klägerin nicht in Abrede gestellt wurde, neu. Sie erweisen sich aber als nicht bestandsfähig, weil sie nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

3.1. Den nächstliegenden Stand der Technik stellt nach Auffassung des Senates der wissenschaftliche Beitrag von J. von Bredow et al. in „Fundamental and Applied Toxicology 1991, 17, S. 782 bis 789“ (= K27) dar. Dieser befasst sich mit Untersuchungen zur Wirksamkeit von prophylaktisch verabreichten Kombinationen von Physostigmin mit Anticholinergika zum Schutz vor einer Intoxikation durch Nervengifte, wie Soman. Durchgeführt wurden die Versuche an nicht-menschlichen Primaten, denen das Parasympathikomimetikum Physostigmin zusammen mit dem Parasympathikolytikum bzw. Anticholinergikum (vgl. dazu auch Streitpatentschrift S. 4 Abs. [0011] Scopolamin in wässriger Lösung intramuskulär injiziert wurde. Im Ergebnis zeigte sich sodann, dass mit dieser Behandlung nicht nur ein Überleben aller Tiere erzielt werden konnte, sondern in der Folge auch keine weiteren unerwünschten Begleiterscheinungen beobachtet werden konnten (vgl. S. 782 Abstract, S. 783 re. Sp. Abs. 3 und 4, S. 784 li. Sp. Abs. 5 bis re. Sp. Abs. 2 sowie S. 787 re. Sp. „Conclusion“).

Bei Physostigmin handelt es sich jedoch um einen Wirkstoff, der nicht nur über eine kurze biologische Halbwertszeit verfügt, sondern auch über eine enge therapeutische Breite, d. h. gerade noch wirksame und bereits schädliche Dosis liegen bei dieser Substanz eng beieinander (vgl. Streitpatent S. 3 Z. 33 bis 35 und Z. 45 sowie K 25 S. 482 li./re. Sp. übergreifender Absatz). Wie D. K. Lim et al. in ihrem wissenschaftlichen Artikel in „Fundamental and Applied Toxicology 1991, 16, S. 482 bis 489“ (= K25) in diesem Zusammenhang ausführen, erschweren diese Wirkstoff-Eigenschaften eine prophylaktische Behandlung. Es habe sich daher als zweckmäßig erwiesen, Physostigmin kontinuierlich unter Verwendung einer osmotischen Minipumpe zu verabreichen (vgl. S. 482, li./re. Sp. übergreifender Absatz). Anhand ihrer eigenen Untersuchungen konnten die Autoren darüber hinaus belegen, dass der Schutz vor einer Somanvergiftung noch verbessert werden konnte, wenn neben Physostigmin auch das Parasympathikolytikum kontinuierlich über ei-

nen Zeitraum von 4 bzw. 7 Tagen verabreicht wurde (vgl. S. 482 Abstract, S. 483 li. Sp. Abs. 3, S. 485 re. Sp. Abs. 2 und 3, S. 486/487 re./li. Sp. übergreifender Absatz, S. 488 li. Sp. Abs. 2 bis S. 489 li. Sp. Abs. 1).

Zur Lösung der dem Streitpatent zugrundeliegenden Aufgabe, nämlich die prophylaktische Gabe eines Parasympathikomimetikums in einer Dosierung zu ermöglichen, die einen ausreichenden Schutz gegen phosphororganische Cholinesterasehemmer ohne unerwünschte Begleiterscheinungen bewirkt, konnte der Fachmann ausgehend von diesem Stand der Technik ohne erfinderisches Zutun gelangen. Danach wusste der Fachmann nämlich zum maßgeblichen Zeitpunkt, dass ein vollständiger Schutz ohne unerwünschte Begleiterscheinungen vor einer Intoxikation durch phosphororganische Cholinesterasehemmer, wie z. B. Soman, durch eine Kombination der in Rede stehenden Wirkstoffe, verabreicht in einer wässrigen Lösung in Form einer intramuskulären Injektion, erreicht werden kann. Ergänzend dazu wusste er darüber hinaus aber auch - wie vorstehend ausgeführt - dass die gewünschte Prophylaxe bei Vergiftungsgefahr bedingt durch die Eigenschaften des Physostigmins - das ist die lediglich kurzfristige Hemmung und die geringe therapeutischen Breite - nur dann im erforderlichen Ausmaß erreicht werden kann, wenn diese Wirkstoffkombination kontinuierlich gegeben wird. Nur so lässt sich nämlich die für einen Schutz notwendige Wirkstoffkonzentration im Blut für den jeweils ins Auge gefassten Zeitraum aufrechterhalten.

Auf der Suche nach einer geeigneten Applikationsform, d. h. einer Darreichungsform, die gegebenenfalls schnell und komplikationsarm in größerem Maßstab appliziert werden kann, brauchte der Fachmann somit lediglich auf die Lehre der Entgegenhaltung K 27 zurückzugreifen. Die dort beschriebene intramuskuläre Injektion der in Rede stehenden Wirkstoffkombination wird er nämlich von vornherein als eine für den Gefahrenfall geeignetere Darreichungsform erachten, als eine jeweils zu implantierende Minipumpe, wie sie im wissenschaftlichen Artikel K 25 beschrieben wird. War er sodann mit der Zielsetzung befasst, eine der Wirkung einer Minipumpe entsprechende kontinuierliche Abgabe der Wirkstoffe über eine einmalige Verabreichung in Form einer intramuskulären Injektion zu erlangen,

musste er lediglich auf sein Fachwissen zurückgreifen. Wie in der Streitpatentschrift dargelegt wird und von der Beklagten nicht in Abrede gestellt worden ist, waren dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt Arzneiformen, die parenteral verabreicht werden und die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen, bekannt (vgl. Streitpatent S. 4 Abs. [0012]). In diesem Zusammenhang wusste er ferner, dass die Formulierung von - im Dokument K 27 auf wässriger Grundlage beschriebenen - intramuskulär verabreichbaren Injektionslösung auch auf nicht-wässriger Basis erfolgen kann und diese Zubereitungsform sodann eine Depotwirkung des Wirkstoffes gestattet, d. h. der Wirkstoff daraus prothiert freigegeben wird (vgl. Streitpatent S. 4 Abs. [0018] und [0019] sowie K19 Anlagen Lee-926-14 S. 740 „Definition“ und Lee-926-4 S. 346 li. Sp. Abs. 3). Dass es sich bei dieser Zubereitungsform um eine gängige galenische Formulierung handelt, erweist sich im Übrigen z. B. auch durch die diesbezüglichen Ausführungen in der deutschen Offenlegungsschrift DE 31 21 152 A1 (= K33), nach denen im Zusammenhang mit üblichen Applikationsformen ebenfalls ölige Lösungen für die intramuskuläre Applikation als geeignet beschrieben werden (vgl. S. 12 Abs. 2 i. V. m. Abs. 4).

Angesichts dieser Sachlage ist es daher als naheliegend anzusehen, die in Rede stehende Wirkstoffkombination in Form einer intramuskulär applizierbaren Injektionslösung auf nicht-wässriger Basis bereitzustellen. An Stelle einer für die vorliegend beschriebenen Anwendungsfälle nicht praktikablen Ausführungsform eine dem Fachmann bekannte alternative Darreichungsform in Erwägung zu ziehen, ergibt sich - wie vorstehend dargelegt - durch einfache Überlegungen, die das fachmännische Können nicht übersteigen. Zur Überprüfung, inwiefern eine nicht-wässrige Zubereitung der in Rede stehenden Wirkstoffe tatsächlich mit dem gewünschten Erfolg anwendbar ist, bedurfte es im Weiteren lediglich einer begrenzten Anzahl routinemäßiger Versuche. Die damit erzielte Wirkung, nämlich eine kontrollierte Freisetzung der Wirkstoffe, war für den Fachmann sodann auf Grund seines Fachwissens von vornherein zu erwarten gewesen, ebenso wie er in Kenntnis der Dokumente K27 und K25 von vornherein mit einem ausreichenden Schutz gegenüber phosphororganischen Cholinesterasehemmern ohne unerwünschte Begleiterscheinungen rechnen konnte.

Der Einwand der Beklagten, im Unterschied zum Stand der Technik werde die in Rede stehende Wirkstoffkombination vorliegend bei Menschen eingesetzt, kann zu keinem anderen Ergebnis bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit führen. Der wissenschaftliche Beitrag K27 betrifft Untersuchungen zur Wirkung einer prophylaktisch verabreichten Kombination von Physostigmin mit Parasympatholytika im Fall einer Nervengas-Vergiftung bei nicht-menschlichen Primaten. Durchgeführt werden die dort beschriebenen Versuche unter dem Aspekt, die Anwendbarkeit solcher Wirkstoffkombinationen für Menschen abzuschätzen, nachdem - wie auch die Beklagte vorgetragen hat - Ergebnisse, die üblicherweise mit Meerschweinchen erhalten worden sind, nicht ohne weiteres auf Menschen übertragbar sind (vgl. S. 782 „Abstract“ und S. 783 li. Sp. Abs. 2 bis re. Sp. Abs. 3 sowie S. 785 li./re. Sp. übergreifender Absatz). Den erläuternden Ausführungen in diesem Dokument folgend, werden aber nicht-menschliche Primaten im Gegensatz zu anderen Tieren, wie z. B. Meerschweinchen, als geeignete Modelle für realistische Studien für neurotoxische Vorfälle bei Menschen erachtet, weil beide auf Vergiftungen mit Organophosphaten vergleichbar reagieren und auch die Effekte auf das menschliche Elektroenzephalogramm mit jenen bei vergifteten Primaten vergleichbar sind (vgl. S. 785 li. Sp./re. Sp. übergreifender Absatz). Auf diese Weise erhaltene Resultate erlauben sodann eine kritische Bewertung der Wirksamkeit einer Vorbehandlung von Menschen mit der in Rede stehenden Wirkstoffkombination (vgl. S. 783 li. Sp. Abs. 2). Angesichts der im Dokument K27 beschriebenen Ergebnisse (vgl. S. 787 re. Sp. „Conclusion“) wird dem Fachmann daher mit diesem Forschungsbericht unmittelbar die Lehre vermittelt, eine Vorbehandlung mit der in Rede stehenden Wirkstoffkombination auch für Menschen in Betracht zu ziehen, die Gefahr laufen, einer Vergiftung durch Organophosphate ausgesetzt zu sein.

Der Senat kann sich auch nicht dem Argument der Beklagten anschließen, die Bereitstellung der beanspruchten pharmazeutischen Formulierung sei nicht als nahelegend anzusehen, weil das Streitpatent erstmalig eine im Humanbereich brauchbare parenteral applizierbare Darreichungsform angebe. Ölige, also nicht-wässrige, Zubereitungen mit den in Rede stehenden Wirkstoffen seien nämlich vor dem

maßgeblichen Zeitpunkt nicht bekannt gewesen und die bei Tieren verwendeten wässrigen Injektionslösungen beim Menschen so nicht anwendbar. Wie vorstehend bereits dargelegt, war es dem Fachmann aber bekannt, dass Injektionslösungen auf nicht wässriger Grundlage formuliert werden können und eine Depotwirkung des Wirkstoffes gestatten (vgl. Streitpatent S. 4 Abs. [0018]). Auch bestanden - und dies wurde von den Beklagten im Rahmen der mündlichen Verhandlung auf Rückfrage von Seiten des Senates bestätigt - keine Vorurteile hinsichtlich der Verwendung von intramuskulär verabreichbaren Injektionslösungen auf nicht-wässriger, insbesondere ölig Basis, bei Menschen. Daher kann auch das Argument der Beklagten nicht greifen, die gemäß der Entgegenhaltung K33 eingesetzten Hormone wiesen eine gegenüber den vorliegend eingesetzten Wirkstoffen andere Polarität auf, weshalb der Fachmann Injektionslösungen auf ölig Grundlauge vorliegend nicht in Betracht gezogen hätte. Aus der Streitpatentschrift ist aber nicht ersichtlich, inwiefern die Polarität bzw. Löslichkeit der Wirkstoffe in den nicht-wässrigen Lösungsmitteln eine Rolle spielen könnte. Dagegen wird im Zusammenhang mit den ins Auge gefassten Formulierungen vielmehr angegeben, dass die festen Wirkstoffe entweder in Lösung oder als Suspension, also ungelöst, verabreicht werden können, wobei das Lösungs- oder Suspensionsmedium wässrig oder organisch sein kann (vgl. Streitpatent S. 4 Abs. [0015]).

Der Patentanspruch 1 ist somit mangels erfinderischer Tätigkeit nicht rechtsbe-
ständig.

3.2. Für den unabhängigen Verwendungsanspruch 11 gelten die ausgeführten Gründe sinngemäß, so dass es auch seinem Gegenstand an der erfinderischen Tätigkeit fehlt.

Für die Verwendung einer Wirkstoffkombination bestehend aus zumindest einem Parasympathikolytikum und mindestens einem Parasympathikomimetikum zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung für eine intramuskuläre Injektion beim Menschen treffen die vorstehenden Darlegungen unmittelbar zu. Bereits die im wissenschaftlichen Artikel K 27 beschriebenen Versuche werden nämlich

mit der Zielsetzung durchgeführt, die Einsetzbarkeit der in Rede stehenden Wirkstoffkombination beim Menschen abzuschätzen.

Daher kann auch der Patentanspruch 11 keinen Bestand haben.

3.3. Die angegriffenen abhängigen Patentansprüche 2 und 4 bis 10 sind von der Klägerin unter Angabe von Gründen im Einzelnen angegriffen worden. Ein eigenständiger erfinderischer Gehalt ist auch für den Senat nicht erkennbar.

Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 2 entspricht dem von der Klägerin angegriffenen Gegenstand des Patentanspruches 1, weshalb für diesen die vorstehend dargelegten Gründe gleichfalls unmittelbar zutreffen. Die Merkmale der Patentansprüche 4 bis 10 sind dem Fachmann - wie auch von den Beklagten nicht mehr bestritten wurde - aus dem Stand der Technik bekannt. In Verbindung mit den Patentansprüchen 4 und 8 machen die Beklagten jedoch geltend, dass es sich bei den dort angegebenen Formulierungen bzw. Wirkstoffkombinationen jeweils um besonders vorteilhafte Ausführungsformen handele.

Im Hinblick auf die im Patentanspruch 4 genannte pharmazeutische Formulierung, die den Wirkstoff an ein Ionenaustauscherharz adsorbiert enthält, ist aus der Streitpatentschrift nicht ersichtlich, inwiefern damit nicht von vornherein erwartbare Ergebnisse auch mit Injektionslösungen erzielt werden. Deren Verwendung wird im Streitpatent nämlich ausschließlich und nur in allgemeiner Form im Zusammenhang mit oralen Zubereitungsformen beschrieben (vgl. S. 4 Abs. [0013]).

Auch der Einwand der Beklagten, insbesondere für die im Patentanspruch 8 angegebene Wirkstoffkombination mit Galanthamin habe sich - wie aus dem nachveröffentlichten Dokument F ersichtlich - im nachhinein ergeben, dass diese sehr wirksam sei, kann die erfinderische Tätigkeit nicht begründen. Nachdem es dem Fachmann aus der Entgegenhaltung K27 bekannt war, dass die prophylaktische Gabe der Kombination des Acetylcholinesterasehemmers Physostigmin mit einem Parasympathikolytikum bzw. Anticholinergikum nicht nur vor einer Intoxikation durch

phosphororganische Nervengifte schützt, sondern auch keine signifikanten, unerwünschten Begleiterscheinungen zu beobachten sind (vgl. S. 782 „Abstract“ sowie S. 782 re. Sp. Abs. 3 bis S. 783 li. Sp. Abs. 2 i. V. m. S. 787 re. Sp. „Conclusion“), bedarf es keines erfinderischen Zutuns, auch weitere als Anticholinergika bzw. Parasympathikolytika bekannte Wirkstoffe (vgl. dazu z. B. K36 S. 1471 „Galanthamin“) anstelle von Scopolamin oder Trihexyphenidyl in Erwägung zu ziehen. Sollten sich dabei sodann solche Kombinationen als wirksamer erweisen als bereits vorbeschriebene, so ist dieses die zwangsläufige Folge des durch den Stand der Technik nahe gelegten Handelns (vgl. BGH GRUR 317, 320 II. 2. d) bb) - „Kosmetisches Sonnenschutzmittel“).

Somit fallen auch diese Patentansprüche der Nichtigkeit anheim.

4. Die hilfsweise verteidigten Patentansprüche 1 bis 8 gemäß vormaligem Hilfsantrag 2 betreffen den nicht angegriffenen Gegenstand des Streitpatentes. Der Gegenstand dieses Hilfsantrages ist daher nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens, weshalb über ihn nicht zu entscheiden war.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Dr. Schermer Engels Dr. Proksch-Ledig Dr. Gerster Dr. Schuster

Be