



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
20. April 2005

3 Ni 29/04 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 202 065

(DE 36 88 213)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 20. April 2005 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer sowie der Richter Dipl.-Chem. Dr. Jordan, Dipl.-Chem. Dr. Niklas, Engels und Dipl.-Chem. Dr. Egerer

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent EP 0 202 065 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland im Umfang der Patentansprüche 1 bis 6 und 8 für nichtig erklärt.
- II. Im Übrigen wird die Klage abgewiesen.
- III. Die Klägerin trägt 1/10, die Beklagten tragen 9/10 der Kosten des Rechtsstreits.
- IV. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120% des jeweils zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagten sind eingetragene Inhaberinnen des am 6. Mai 1986 unter Inanspruchnahme der Priorität der japanischen Patentanmeldung JP 97617/85 vom 7. Mai 1985 beim Europäischen Patentamt angemeldeten und ua mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten Europäischen Patents EP 0 202 065 B1 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 36 88 213 geführt wird. Das in der Verfahrenssprache Englisch erteilte Streitpatent betrifft "Polymer, production and use thereof" und umfasst in der ua für die Bundesrepublik Deutschland erteilten Fassung 8 Patentansprüche.

Patentanspruch 1 lautet in englischer Fassung:

"A biodegradable high molecular polymer with a weight average molecular weight of from 5,000 to 35,000, characterised in that said polymer consists of 50-100 mole percent of lactic acid residues and 50-0 mole percent of glycolic acid residues and a content of lactic acid or lactic acid and glycolic acid of less than 0.01 mole per 100 grams of said polymer."

Die Patentansprüche lauten in der deutschen Übersetzung der Patentschrift:

1. Biologisch abbaubares hochmolekulares Polymer mit einem Gewichtsmittel des Molekulargewichts von 5000 bis 35000, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer aus 50 bis 100 Mol-% Milchsäure-Resten und 50 bis 0 Mol.% Glycolsäure-Resten besteht und einen Gehalt an Milchsäure oder an Milchsäure und Glycolsäure von weniger als 0,01 mol auf 100g des Polymers aufweist.

2. Biologisch abbaubares hochmolekulares Polymer nach Anspruch 1, worin der Gehalt der Milchsäure oder der Milchsäure und Glykolsäure 0,0055 mol oder weniger auf 100 g des Polymers beträgt.
3. Verfahren zur Herstellung des Polymers nach Anspruch 1, bestehend aus dem Herstellen des Polymers aus Milchsäure oder Milchsäure und Glykolsäure unter wässrigen Reaktionsbedingungen und danach dem Reduzieren des Gehalts der Milchsäure oder der Milchsäure und Glykolsäure in dem Polymer auf einen Wert von weniger als 0,01 mol auf 100 g des Polymers durch Extraktion mit Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und einem wasserlöslichen organischen Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass dieser Schritt der Extraktion das Auflösen des nicht weniger als 0,01 Mol-% Milchsäure oder Milchsäure und Glykolsäure enthaltenden Polymers in der 3- bis 20-fachen Menge (Gew./Vol.) eines organischen Lösungsmittels und das Eingießen der resultierenden Lösung in Wasser unter Rühren bei einer Temperatur von 20°C bis 70°C umfasst.
4. Verfahren nach Anspruch 3, worin das wasserlösliche organische Lösungsmittel Ethanol ist.
5. Mikrokapsel zur verlängerten Abgabe eines injizierbaren Stoffes, enthaltend eine wirksame Menge eines aktiven Inhaltsstoffs und als Exzipienten ein biologisch abbaubares hochmolekulares Polymer, wie es in Anspruch 1 oder Anspruch 2 beansprucht ist.

6. Mikrokapsel nach Anspruch 5, worin der aktive Inhaltsstoff ein wasserlösliches Peptid ist.
7. Verfahren zur Herstellung einer Mikrokapsel nach Anspruch 5 oder Anspruch 6, umfassend das Herstellen einer Wasser/Öl(W/O)-Emulsion mit einer den aktiven Inhaltsstoff enthaltenden wässrigen Lösung, die als innere Wasser-Phase dient, und einer das biologisch abbaubare Polymer enthaltenden Lösung, die als Öl-Phase dient, das Dispergieren der Emulsion in einer Wasser(W)-Phase zur Bildung einer (W/O)W-Emulsion und das In-Berührung-Bringen der resultierenden Emulsion mit einer dritten wässrigen Phase zur Bildung einer (W/O)/W-Ternär-Phasen-Emulsion, wobei das Lösungsmittel in der Öl-Phase desorbiert wird.
8. Verwendung eines biologisch abbaubaren hochmolekularen Polymers nach Anspruch 1 als Matrix in einer Mikrokapsel für die verlängerte Abgabe eines aktiven Inhaltsstoffs aus dieser Mikrokapsel."

Die Klägerin macht geltend, der Gegenstand des Streitpatents sei nicht patentfähig, weil er weder neu sei noch auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Zum Stand der Technik beruft sie sich auf folgende Unterlagen:

- HE-1 EP 0 202 065 B1 und HE-1a deutscher Teil DE 36 88 213
- HE-2 US 4,728, 721
- HE-3 US 4,849,228
- HE-4 Erster Prüfungsbescheid in der Reexamination von US 4,728,721
- HE-5 Erster Prüfungsbescheid in der Reexamination von US 4,849, 228
- HE-6 US 4,273,920
- HE-7 EP-A-0 171 907

- HE-8 Eingabe der Anmelderinnen an das EPA, eingegangen am 13. August 1991
- HE-9 Eingabe der Anmelderinnen an das EPA, eingegangen am 25. April 1990
- HE-10 D. Braun, H. Cherdron, W. Kern: "Praktikum der Makromolekularen Chemie" Hüthig Verlag, Heidelberg 1966
- HE-11 EP-A-0 107 591
- HE-12 Protokoll der mündlichen Verhandlung vom 25. Februar 1992
- HE-13 Ladung vom 11. Dezember 1991 zur mündlichen Verhandlung
- HE-14 EP-A-0 058 481
- HE-15 Auszug aus "Chemical Engineers' Handbook" (1973)
- HE-16 Technische Informationen aus dem Internetauftritt der Fa. DuPont
- He-17 Kulkarni et al., J. Biomed. Mater. Res., Bd. 5, 169-181 (1971)
- HE-18 EP-A-0 052 510
- HE-19 Vert et al., Makromol. Chem., Suppl. 5, 30-41 (1981)
- HE-20 A. Schindler et al., Contemporary Topics in Polymer Science, Bd. 2, Plenum Publishing Corp., 1977, S. 251-289
- HE-21 P.J. Flory, Principles of Polymer Chemistry, Cornell University Press, Ithaca/NY 1953, 9. Aufl (1975) S. 317 - 322
- HE-23 US-A-3,773,919
- HE-24 Suzuki, K. et al., J. Pharmaceutical Sciences Vol 74., Nr. 1, Januar 1985, S. 21-24
- HE-25 Beck et al.,: Systemic and local delivery of contraceptive steroids using biodegradable microcapsules, in: Biodegradables an Delivery Systems for Contraception, E. Hafez und W. van Os, Hrsg., G.K. Hass Medical Publishers, Boston MA, 1980, S. 63-81

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent EP 0 202 065 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagten beantragen,

die Klage abzuweisen.

Die Beklagten treten dem Vorbringen der Klägerinnen unter Hinweis auf die Anlagen

- B1 Request for Reconsideration
- B2 Protokoll über eine Anhörung
- B3 Amtsbescheid vom 5. Oktober 2004
- B4 Versuchsbericht
- B5 Versuchsauswertung
- B6 Versuchsbericht
- B7 Declaration of Dr. Storey
- B8 US 4,767,628
- B9 Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 93, No. 2, February 2004, S. 322 bis 331

entgegen und halten die Gegenstände des Streitpatents für neu und durch den Stand der Technik auch nicht nahegelegt. Zum Prioritätszeitpunkt sei noch nicht einmal das Problem, das durch die vorliegende Erfindung gelöst werde, bekannt gewesen. Erst die Erfinder hätten erkannt, dass die im Stand der Technik bekannten Polymere nicht für die Entwicklung einer Depotformulierung verwendet werden konnten, die den pharmazeutisch aktiven Wirkstoff in kleinen und nahezu gleichmäßigen Dosierungen über einen längeren Zeitraum freisetze. Selbst wenn der Durchschnittsfachmann erkannt hätte, dass die Verunreinigungen Ursache der unerwünschten Nebeneffekte seien, hätte er, da die durch Wasserbehandlung verursachte Hydrolyse zum Abbau des Polymers führe - nicht Wasser oder eine Mi-

schung von Wasser und einem organischen Lösungsmittel, das leicht in Wasser löslich ist, verwendet, um die Verunreinigungen zu entfernen. Zum Prioritätszeitpunkt sei der Durchschnittsfachmann davon ausgegangen, dass die Eigenschaften eines so behandelten Polymers ungünstig beeinflusst würden.

Entscheidungsgründe

Die Klage, mit der der Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit geltend gemacht wird (Art II § 6 Abs 1 Nr 1 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit a iVm Art 52, 54, 56 EPÜ), ist zulässig und auch teilweise hinsichtlich der Ansprüche 1 bis 6 und 8 begründet.

I

1. Das Streitpatent betrifft nach den Angaben in der Streitpatentschrift ein biologisch (in vivo) abbaubares hochmolekulares Polymer, das als Exzipient bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate nützlich ist, wie der erfindungsgemäß beanspruchten Mikrokapseln nach den Patentansprüchen 5 bis 6, die ein patentgemäß definiertes Polymer enthalten. Gegenstand der Patentansprüche sind ferner Verfahren zur Herstellung des beanspruchten Polymers und einer Mikrokapsel sowie die Verwendung des Polymers als Matrix in einer Mikrokapsel für die verlängerte Abgabe eines aktiven Inhaltsstoffs. Nach den Angaben in der Patentschrift sollen die erfindungsgemäßen Polymere und Mikrokapseln bzw die erfindungsgemäßen Verfahren zu ihrer Herstellung aufgrund der Verringerung des Gehalts an wasserlöslichen Verbindungen mit geringem Molekulargewicht die Herstellung von verbesserten Arzneimitteln ermöglichen, wie zB Mikrokapseln, welche den unerwünschten übermäßigen "Anfangsschub" der Wirkstofffreisetzung (Initial Burst) verringern und eine verlängerte, kontinuierliche Wirkstoffabgabe gewährleisten.

2. Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt Patentanspruch 1 ein biologisch abbaubares hochmolekulares Polymer mit folgenden Merkmalen vor:

- (1) einem Gewichtsmittel des Molekulargewichts von 5.000 bis 35.000,
- (2) das Polymer besteht aus 50 bis 100 Mol-% Milchsäureresten und 50 bis 0 Mol-% Glykolsäureresten und
- (3) der Gehalt an Milchsäure oder an Milchsäure und Glykolsäure beträgt weniger als 0,01 Mol auf 100 g des Polymers.

II

1. Der Gegenstand der Patentansprüche 1, 2, 5, 6 und 8 ist nicht mehr neu gegenüber dem entgegengehaltenen Stand der Technik.

Biologisch abbaubare Polymere, die aus den Struktureinheiten gemäß Merkmal (2) bestehen und ein Gewichtsmittel des Molekulargewichts gemäß Merkmal (1) aufweisen, sind unter anderem bereits der US 42 73 920 (HE-6) und der EP 0 171 907 A1 (HE-7) zu entnehmen, die als Stand der Technik gemäß § 3 Abs 2 PatG zu berücksichtigen ist (vgl HE-6, Anspruch 1 iVm der Tab Sp 8 Z 50 bis 62 sowie HE-7, die Ansprüche 1, 3 und 4).

Gemäß Streitpatent sollen diese bekannten Stoffe noch einmal unter Schutz gestellt werden mit dem von der Beklagten gegenüber dem Stand der Technik als neu und wesentlich herausgestellten Merkmal (3), das einen bestimmten Reinheitsgrad hinsichtlich des Restmonomerengehalts der Polymeren betrifft.

Nach allgemeiner Rechtsauffassung, der sich auch der Senat in den Urteilen 3 Ni 15/01 (EU) und 3 Ni 9/02 (EU) angeschlossen hat, werden bekannte chemische Verbindungen nicht dadurch neu, dass sie in einem bestimmten bisher nicht beschriebenen Reinheitsgrad zur Verfügung gestellt werden, wenn konventionelle

Reinigungsverfahren für den im Stand der Technik enthaltenen unreinen Stoff zur Verfügung standen (vgl. Schulte PatG 7. Aufl., § 1 Rdn 351, 4. 5; EPA T 990/96 ABI 1998, 489 "Erythro-Verbindungen"; EPA T 728/98 ABI 2001, 319 "reines Terfenadin", BGH GRUR 1974, 332 "Cholinsalicylat"; EuGH GRUR Int 2001, 754 "Chloridazon"; BPatGE 20, 6).

Solche konventionellen Reinigungsverfahren standen dem Fachmann, wie die Klägerin belegt hat, zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents zur Verfügung.

Als Fachmann ist hier ein Polymerchemiker mit Hochschulabschluss anzusehen, der mit der Herstellung und medizinischen Anwendung von biologisch abbaubaren Polymeren insbesondere auf Milchsäurebasis befasst und vertraut ist.

Einem solchen Fachmann ist nicht nur, wie jedem Polymerchemiker geläufig, dass Polymere nach ihrer Herstellung aus den entsprechenden Monomeren einen Restmonomeregehalt und niedermolekulare Anteile aufweisen, die die Polymereigenschaften nachteilig beeinflussen, sondern er ist auch mit den üblichen Reinigungsmethoden zur Abtrennung dieser Komponenten vertraut (vgl. zu den einschlägigen Kenntnissen des Fachmanns: HE-10, D. Braun, H. Cherdron, W. Kern: "Praktikum der Makromolekularen Chemie" Hüthig Verlag, Heidelberg 1966", S 57 bis 59 Abschn 2.2).

Am gebräuchlichsten ist dabei die Reinigung durch Umfällung, in dem man die Lösung des Polymeren in überschüssiges Fällungsmittel unter Rühren eintropft und diese Operation gegebenenfalls wiederholt (vgl. HE-10 S 59, Abs 1). Auf diese übliche Methode wird auch in HE-7 Seite 5 Zeilen 14 bis 21 verwiesen.

Auf dem Gebiet der biologisch abbaubaren Polymeren auf Milchsäurebasis wird dieses Reinigungsverfahren, wie auch im Streitpatent angegeben, durch Lösen der Polymeren in Dioxan oder Aceton und Ausfällen aus einer großen Menge an Wasser oder Methanol durchgeführt (vgl. HE-17 Kulkarni et al., J. Biomed. Mater. Res., Bd. 5, S. 170 (1971) "Experimental"; HE-24 Suzuki, K. et al.,

J. Pharmaceutical Sciences Vol 74., Nr 1, Januar 1985, S. 21, re. Sp, Abs. 2; HE-25 Beck et al.: Systemic and local delivery of contraceptive steroids using biodegradable microcapsules, in: Biodegradables and Delivery Systems for Contraception, E. Hafez und W. van Os, Hrsg., G.K. Hass Medical Publishers, Boston MA, 1980, S. 68 Abs. 2).

Darüber hinaus war dem Polymerchemiker zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents auch die Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) als Möglichkeit zur Trennung, Reinigung und zur Molekulargewichtsbestimmung von polymeren Stoffen bekannt (vgl HE-6 Sp. 8 Z 1 bis 12, HE-7, S. 7 Z 26 bis 31 und insbes HE-19 Vert et al., Makromol. Chem., Suppl. 5 (1981) S 34 Abs 2). Bei diesem analytischen Verfahren kann das Eluat bei Bedarf in einem Fraktionssammler aufgefangen werden, so dass auch mit diesem Standardverfahren ein präparatives Arbeiten und damit die Bereitstellung wenn auch geringer Mengen an monomerenfreien Produkten möglich war.

Damit hat die Klägerin den Nachweis erbracht, dass dem Fachmann herkömmliche Reinigungsverfahren für die hier beanspruchten Polymeren zur Abtrennung der Restmonomeren ohne weiteres zur Verfügung standen. Somit machen die Druckschriften HE-6 und HE-7, die die Polymeren mit den Merkmalen (1) und (2) offenbaren, gemäß der zitierten Rechtsprechung diese Stoffe in Bezug auf den Restmonomeregehalt gemäß Merkmal (3) in allen vom Fachmann gewünschten Reinheitsgraden der Öffentlichkeit zugänglich.

Die Gegenstände der Ansprüche 1 und 2 sind daher nicht mehr neu.

Dies gilt gleichermaßen für die Mikro kapseln der Ansprüche 5 und 6 sowie für die Verwendung der genannten Polymeren nach Anspruch 8, da die dort angegebene Verwendung sowie Mikro kapseln aus diesen Polymeren mit einem aktiven Inhaltsstoff, wie einem wasserlöslichen Peptid, ebenfalls bereits der Druckschrift HE-7 zu entnehmen sind (vgl HE-7 S 6 Abs 1).

Bei dieser Sachlage erübrigt es sich, auf die vom Senat insoweit ebenfalls als neuheitsschädlich erachtete Entgegenhaltung HE-25 näher einzugehen.

2. Der Gegenstand der Patentansprüche 3 und 4 beruht nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

Gegenstand des Anspruchs 3 ist ein Verfahren zur Herstellung der Polymeren nach Anspruch 1 mit folgenden Merkmalen:

- (1) Herstellen des Polymers aus Milchsäure oder Milchsäure und Glykolsäure
- (2) unter wässrigen Reaktionsbedingungen
- (3) danach Reduzieren des Gehalts der Milchsäure oder der Milchsäure und Glykolsäure in dem Polymer durch Extraktion
 - (3.1) mit Wasser oder
 - (3.2) einem Gemisch aus Wasser und einem wasserlöslichen organischen Lösungsmittel
 - (3.3) auf einen Wert von weniger als 0.01 mol auf 100 g des Polymers, wobei die Extraktion
 - (3.4) das Auflösen des nicht weniger als 0.01 Mol% Milchsäure oder Milchsäure und Glykolsäure enthaltenden Polymers in der 3 bis 20-fachen Menge (Gew./Vol.) eines organischen Lösungsmittels
 - (3.5) und das Eingießen der resultierenden Lösung in Wasser unter Rühren bei einer Temperatur von 20 bis 70°C umfasst.

Wie dargelegt, sind Polymere gemäß Anspruch 1 bereits der Druckschrift HE-6 zu entnehmen. Deren Herstellung erfolgt dort ebenfalls aus Milch- und Glykolsäure unter Abdestillieren des gebildeten Wassers (vgl dort Sp. 3 Z 31 bis 36 und Merkmale (1) und (2)).

Wie man restliche Monomere aus Polymeren dieses Typs entfernt ist, wie erläutert, ebenfalls aus dem einschlägigen Stand der Technik gemäß HE-25 Seite 69 Absatz 2 bzw. HE-17, Seite 170 bekannt. Hierzu wird das Polymer beispielsweise in Dioxan als organischem Lösungsmittel gelöst und aus einer großen Menge Wasser bei Raumtemperatur ausgefällt. Damit ergibt sich das Verfahren nach Anspruch 3 in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik, wie er aus HE-6 und HE-25 hervorgeht. Dabei die Mengen von Lösungs- und Fällungsmittel aufeinander abzustimmen und gemäß Merkmal (3.5) zu rühren, entspricht dem üblichen fachmännischen Vorgehen (vgl HE-10 S 59 Abs 1).

Dass die Fachleute keine Bedenken hatten hier Wasser einzusetzen, ergibt sich schon aus dem Stand der Technik, wonach das 1971 von Kulkarni in HE-17 beschriebene Reinigungsverfahren auch noch 1985 in HE-24 (vgl S. 21, re Sp, Abs 2), dh kurz vor dem Prioritätstag des Streitpatents, empfohlen wird.

Ungeachtet der Diskrepanz zwischen dem Merkmal (3.5) gemäß Anspruch 3 und dem darauf rückbezogenen Anspruch 4, stellt der Austausch von dem in HE-17 angegebenen Methanol als Fällungsmittel durch Ethanol eine für jeden Chemiker auf der Hand liegende Variante dar.

3. Die Klägerin hat den Senat nicht davon überzeugen können, dass sich das Verfahren zur Herstellung der Mikrokapseln gemäß Anspruch 7 in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergibt.

Das Verfahren zur Herstellung der Mikrokapseln gemäß Anspruch 7, die als Exzipienten ein Polymer nach Anspruch 1 oder 2 enthalten, umfasst folgende Merkmale:

- (1) Herstellen einer Wasser/Öl (W/O)-Emulsion
 - (1.1) mit einer den aktiven Inhaltsstoff enthaltenden wässrigen Lösung, die als innere Wasser-Phase dient,
 - (1.2) und einer das biologisch abbaubare Polymer enthaltende Lösung, die als Ölphase dient
- (2) Dispergieren der Emulsion in einer Wasser (W)-Phase zur Bildung einer (W/O)W-Emulsion
- (3) In Berührung-Bringen der resultierenden Emulsion mit einer dritten wässrigen Phase zur Bildung einer (W/O)W-Ternär-Phasen-Emulsion,
- (4) wobei das Lösungsmittel in der Öl-Phase desorbiert wird.

In der von der Klägerin als entgegenstehend genannten EP 0 052 510 A2 (HE-18) werden zur Herstellung von Mikrokapseln und zur Bildung einer Wasser in Öl-Emulsion zunächst zwar ebenfalls die vorstehenden Verfahrensschritte (1), (1.1) und (1.2) durchgeführt. Dann ist es jedoch wesentlich, dass der gebildeten W/O-Emulsion zur Ausbildung der Mikrokapseln Siliconöl zugesetzt wird. Im Anschluss daran müssen die Mikrokapseln durch Eingießen des erhaltenen Gemischs in eine große Menge an Heptan gehärtet, durch Filtration gewonnen und mehrfach mit Heptan und anschließend Wasser gewaschen werden (vgl HE-18 Beispiel iVm S. 15 Z 13 bis S 16 Z 8). Demgegenüber ist mit den vorliegenden Verfahrensschritten (2) bis (4) eine Vereinfachung verbunden, da hier nur wässrige Phasen verwendet werden. Ein solches Vorgehen wird durch HE-18 weder vorbeschrieben noch nahegelegt.

Der Anspruch 7 erweist sich somit als bestandsfähig.

III

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs 2 PatG iVm § 92 Abs 1 Satz 1 ZPO.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergeht auf Grund von § 99 Abs 1 PatG iVm § 709 Satz 1 und 2 ZPO.

Dr. Schermer

Dr. Jordan

Dr. Niklas

Engels

Dr. Egerer

Be