



BUNDESPATENTGERICHT

Verkündet am
9. Juni 2005

5 W (pat) 411/04

(AktENZEICHEN)

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

...

betreffend das Gebrauchsmuster 200 21 079

wegen: Löschung

hat der 5. Senat (Gebrauchsmuster-Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 9. Juni 2005 durch den Vorsitzenden Richter Müllner sowie Richter Dipl.-Chem. Dr. Wagner und Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig

beschlossen:

1. Auf die Beschwerde der Antragstellerin wird der Beschluss des Deutschen Patent- und Markenamtes – Gebrauchsmusterabteilung II – vom 18. Dezember 2003 aufgehoben.
2. Das Gebrauchsmuster 200 21 079 wird gelöscht.
3. Die Kosten des Lösungsverfahrens in beiden Rechtszügen werden der Antragsgegnerin auferlegt.

G r ü n d e

I.

Die Antragsgegnerin ist Inhaberin des am 13. Dezember 2000 angemeldeten und am 22. März 2003 unter der Bezeichnung

„Peptidzusammensetzungen mit verbesserter Stabilität“

eingetragenen deutschen Gebrauchsmusters 200 21 079. In Anspruch genommen werden die US-Prioritäten 60/171 135 vom 16. Dezember 1999 und 60/181 030 vom 8. Februar 2000 sowie die JP-Priorität 11-377 208 vom 28. Dezember 1999. Die Schutzdauer ist auf 6 Jahre verlängert. Der Eintragung liegen 28 Schutzansprüche zugrunde.

Die Schutzansprüche haben folgenden Wortlaut:

- „1. Wässrige, parenterale pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Polypeptid und Glycerin enthält, wobei das Glycerin von einer nicht-tierischen Quelle stammt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die Zusammensetzung eine Lösung ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die Zusammensetzung eine Suspension ist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Glycerinkonzentration in der pharmazeutischen Zusammensetzung etwa 1 mg/ml bis etwa 300 mg/ml beträgt.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin die Glycerinkonzentration etwa 3 mg/ml bis etwa 100 mg/ml beträgt,
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin die Glycerinkonzentration etwa 10 mg/ml bis etwa 30 mg/ml beträgt.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin die Glycerinkonzentration etwa 15 mg/ml bis etwa 18 mg/ml beträgt.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin das Glycerin von Pflanzen oder Propylen stammt.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, worin das Glycerin von Propylen stammt.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin das Polypeptid biosynthetisch hergestellt ist.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin das Polypeptid in Bakterien oder Hefe synthetisiert wird.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, worin das Polypeptid in E. coli synthetisiert wird.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das Polypeptid FSH oder ein Analogon oder Derivat hiervon, PTH oder ein Fragment oder Analogon hiervon, HGH oder ein Analogon hiervon, Humanleptin oder ein Analogon oder Derivat hiervon, GLP-1 oder ein Analogon oder Derivat hiervon, Humaninsulin oder ein Analogon oder Derivat hiervon oder ein Derivat eines Humaninsulinanalogons ist.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, worin das Polypeptid Humaninsulin oder ein Analogon oder Derivat hiervon oder ein Derivat eines Humaninsulinanalogons ist.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, worin das Polypeptid Humaninsulin ist.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 14, worin das Polypeptid ein Analogon von Humaninsulin ist.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, worin das Analogon Lys (B28)-Pro(B29)-Humaninsulin ist.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 16, worin das Analogon Asp(B28)-Humaninsulin ist.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 16, worin das Analogon Gly(A21)Arg(B31)Arg(B32)-Humaninsulin ist.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 14, worin das Polypeptid ein Derivat eines Humaninsulins oder ein Derivat eines Humaninsulinanalogons ist.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 20, worin das Derivat eines Humaninsulinanalogons Myristoyl- ϵ -Lys(B29)-des(B30)-Humaninsulin ist.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 20, worin das Derivat des Humaninsulins Palmitoyl- ϵ -Lys(B29)-Humaninsulin ist.

23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, worin das Glycerin einen reaktiven Aldehydgehalt von weniger als 33 ppm aufweist.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, worin das Glycerin einen reaktiven Aldehydgehalt von weniger als 24 ppm aufweist.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 24, worin das Glycerin einen reaktiven Aldehydgehalt von weniger als 15 ppm aufweist.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, worin das Glycerin einen reaktiven Aldehydgehalt von weniger als 8 ppm aufweist.
27. Zusammensetzung nach Anspruch 26, worin das Glycerin einen reaktiven Aldehydgehalt von 3 ppm oder weniger aufweist.
28. Wässrige, parenterale pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Polypeptid und Glycerin enthält, worin das Glycerin einen reaktiven Aldehydgehalt von weniger als 8 ppm aufweist.“

Die Antragstellerin hat mit Schriftsatz vom 15. Mai 2002 die Löschung des Gebrauchsmusters in vollem Umfang beantragt.

Zur Begründung hat die Antragstellerin unter Verweis auf die Druckschriften

- (1) Rohde, Th. D. et al., Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1987, S 316 bis 318
- (2) Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1989, S 480
- (3) Brange, J. , Galenics of Insulin, Springer 1987, S 27, 68, 75
- (4) Havelund, S. et al, Second Assisi International Symposium

Assisi (Italy) 20-23 April 1986, Poster

- (5) Havelund, S. et al, Abstract Second Assisi International Symposium Assisi (Italy) 20-23 April 1986, Abstract
- (6) Brange, J. et al, Acta Pharm Nord, 1992, S 149 bis 158
- (7) Bello, J. et al, Arch Biochem Biophys, 1976, S 608 bis 610

mangelnde Neuheit und das Fehlen des erfinderischen Schrittes geltend gemacht.

Dem hat die Gebrauchsmusterinhaberin widersprochen.

In der mündlichen Verhandlung am 18. Dezember 2003 hat die Antragsgegnerin die Zurückweisung des Löschantrages, hilfsweise im Umfang der in der mündlichen Verhandlung überreichten Schutzansprüche 1 bis 22 beantragt.

Der dem in dieser Verhandlung gestellten Hilfsantrag zugrundeliegende Schutzanspruch 1, dem sich die den eingetragenen Ansprüchen 7 bis 27 entsprechenden Ansprüche 2 bis 22 anschließen, hat folgenden Wortlaut:

„Wässrige, parenterale pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Polypeptid und Glycerin enthält, wobei die Glycerinkonzentration 10 mg/ml bis 30 mg/ml beträgt und die Polypeptidkonzentration 1,0 µg/ml bis 100 mg/ml beträgt und das Glycerin von einer nicht-tierischen Quelle stammt und die Zusammensetzung eine Suspension ist, worin das Polypeptid in der Zusammensetzung teilweise oder vollständig unlöslich ist.“

Die Gebrauchsmusterabteilung II des Deutschen Patent- und Markenamtes hat mit Beschluß vom 18. Dezember 2003 das Gebrauchsmuster gelöscht, soweit es über die Schutzansprüche in der Fassung des Hilfsantrages vom gleichen Tag hinausgeht.

Gegen diesen Beschluß richtet sich die Beschwerde der Antragstellerin. Sie bestreitet weiterhin die Schutzfähigkeit des verteidigten Gegenstandes und führt noch die folgenden Dokumente in das Verfahren ein:

- (8) Erklärung von Herrn Dr. S... der Fa M... vom 23.7.04
(Anlage 1)
- (9) Auszug aus der Roten Liste 1994 „Actraphane[®]“, 110 23 bis 110 33 (Anlage 2)
- (10) Erklärung von Herrn B..., Mitarbeiter der Beschwerdeführerin vom 29. September 2004 (Anlage 3)
- (11) Lieferschein samt Analysezertifikat für die Glycerin-Charge Nummer K 24 704 093 vom 2. Januar 1998 (Anlage 4)
- (12) Herstellungsprotokoll zur Formulierung einer Insulinzubereitung, datiert auf den 18. August 1998 (Anlage 5)
- (13) Packschein für die Charge Nummer HQ 50 576 mit der Bezeichnung „Warennummer 7115-9032“ (Auftragsnummer 8265) vom 7. Oktober 1998 (Anlage 6)
- (14) Lieferbescheinigung und Packungsliste vom 20. Oktober 1998 für das Produkt „Actraphane[®]“ (Anlage 7)
- (15 und 19) Dokumentationsschemata für zwei weitere Chargen, 11 Seiten (Anlage 8 und 9) sowie die Anlagen 10 bis 12 als weitere Rechnungen.
- (20) Brange, J. et al, Pharm Res, 1992, Vol 9, S 727 bis 734.

Im wesentlichen bestreitet sie die Neuheit der beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzung gegenüber der Entgegenhaltung (9) und aufgrund der durch die Dokumente (8) bis (16) belegten offenkundigen Vorbenutzung. Der erfinderische Schritt fehle, weil die Entgegenhaltung (1) dem Fachmann bereits die Lehre vermittele, zur Lösung des mit Insulin-Zubereitungen verbundenen Problems der Bildung von Polymerisationsprodukten reineres Glycerin in Form von synthetischem Glycerin zu verwenden. Wie aus (3), die das Wissen des Fachmannes rep-

räsentiere, darüber hinaus zu ersehen sei, liege die Ursache dieses Problems in der Anwesenheit von Aldehyden. Daher sei im übrigen zur Lösung der dem Gebrauchsmuster zugrunde liegenden Aufgabe, wie es so auch aus der Beschreibung des Streitgebrauchsmusters hervorgehe, nur die Einstellung des Aldehydgehaltes im Glycerin wesentlich, nicht jedoch die Wahl der Quelle. Wie er diese Einstellung vorzunehmen habe, wisse der Fachmann aber, nachdem zB bereits im Arzneibuch der Vereinigten Staaten (USP) Grenzwerte für den Gehalt an hochmolekularem Protein in Insulinlösungen vorgegeben würden. Im Hinblick auf die Angabe einer bestimmten Quelle führt sie weiter aus, daß damit kein bestimmter Aldehydgehalt garantiert werde und bei gereinigtem Glycerin im Endeffekt die Quelle auch nicht mehr feststellbar sei.

Die Antragstellerin beantragt,

den angefochtenen Beschluß aufzuheben und das Gebrauchsmuster 200 21 079 vollumfänglich zu löschen.

Die Antragsgegnerin beantragt,

die Beschwerde zurückzuweisen.

Sie bestreitet die offenkundige Vorbenutzung im Hinblick auf das Dokument (8) mit Nichtwissen. Der erfinderische Schritt sei gegeben, weil dem Fachmann mit dem Streitgebrauchsmuster erstmals die Lehre vermittelt werde, daß die Verwendung von Glycerin aus nicht-tierischer Quelle im Vergleich zu Glycerin aus tierischer Quelle zu stabileren Zusammensetzungen führe und damit deutlich vorteilhafter sei. Zurückzuführen sei dieses auf dessen um den Faktor 5 bis 10 geringeren Aldehydgehalt gegenüber Glycerin aus tierischer Quelle. Daher sei, der gemäß Streitgebrauchsmuster vermittelten Lehre folgend, die Durchführung von Reinigungsverfahren nicht mehr erforderlich. Hinweise dahingehend, welches Glycerin, dessen unterschiedliche Quellen der Fachmann zweifelsohne kenne, zur Lösung

der dem Streitgebrauchsmuster zugrunde liegenden Aufgabe besser geeignet sei, würden dem Fachmann ferner auch mit der Entgeghaltung (1) nicht gegeben werden.

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Beteiligten wird auf deren Schriftsätze verwiesen.

II.

1. Die zulässige Beschwerde der Antragstellerin ist begründet. Da nur die Antragstellerin Beschwerde eingelegt hat, ist der angegriffene Beschluß insoweit bestandskräftig geworden, als er die teilweise Löschung des Streitgebrauchsmusters angeordnet hat, soweit es über die Schutzansprüche 1 bis 22 vom 18. Dezember 2003 hinausgeht. Gegenstand des Beschwerdeverfahrens ist daher nur der weitergehende Löschantrag der Antragstellerin, der in dem angefochtenen Beschluß zurückgewiesen wurde und den die Antragstellerin auch im gerichtlichen Beschwerdeverfahren weiter verfolgt. Dieser weitergehende Löschantrag ist begründet. Der geltend gemachte Löschananspruch aus § 15 Abs 1 Nr 1 GebrMG ist gegeben, weil die verteidigte Lehre nicht schutzfähig ist.

2. Das Gebrauchsmuster kann so wie erfolgt verteidigt werden. Die verteidigten Schutzansprüche 1 bis 22 gemäß Hilfsantrag vom 18. Dezember 2003 gehen auf die ursprünglich eingereichten und eingetragenen Ansprüche 1, 3 und 6 bis 27 iVm der ursprünglich eingereichten und der Eintragung zugrunde gelegten Beschreibung S 6 Abs 7 sowie S 20 Abs 2 zurück. Sie sind daher zulässig (vgl hierzu auch BGH GRUR 2005, 316 – „Fußbodenbelag“).

3. Gegenstand des Schutzanspruches 1 in der verteidigten Fassung ist

1. eine wässrige, parenterale pharmazeutische Zusammensetzung, die

- 1.1 ein Polypeptid
 - 1.1.1. in einer Konzentration von 1,0 µg/ml bis 100 mg/ml enthält,
 - 1.1.2. wobei das Polypeptid in der Zusammensetzung teilweise oder vollständig unlöslich vorliegt, und
- 1.2. Glycerin
 - 1.2.1. in einer Konzentration von 10 µg/ml bis 30 mg/ml enthält,
 - 1.2.2. wobei das Glycerin aus einer nicht-tierischen Quelle stammt, und
2. eine Suspension ist.

Bei der beanspruchten Zusammensetzung handelt es sich um ein Arzneimittel, das durch seine stoffliche Zusammensetzung ua die Komponenten Polypeptid und Glycerin definiert ist (vgl dazu auch Bühring GbmG 4. Aufl § 1 Rdn 72 iVm Rdn 77 und 102).

Inwiefern der Gegenstand nach Schutzanspruch 1 neu ist, kann dahingestellt bleiben. Er beruht jedenfalls nicht auf einem erfinderischen Schritt.

Wie in der Beschreibungseinleitung des Streitgebrauchsmusters ausgeführt ist, wird zur Einstellung der Isotonizität von Polypeptid-Formulierungen, wie zB solchen, die Insulin als Wirkstoff enthalten, und die parenteral verabreicht werden, Glycerin eingesetzt. Dieses kann jedoch zur Instabilität der Formulierungen beitragen. Verantwortlich dafür sind vorhandene Verunreinigungen, wie insbesondere Aldehyde, die zu kovalenten Quervernetzungen der Polypeptide führen können, dh zur Bildung von Dimeren oder Polymeren. Diese wiederum können zu unerwünschten allergischen Reaktionen führen und darüber hinaus Ursache eines höheren Insulienverbrauches sein (vgl Gebrauchsmuster S 1 Abs 6 iVm S 4 Abs 2).

Davon ausgehend liegt dem Gebrauchsmuster sinngemäß die Aufgabe zugrunde, injizierbare Peptid-Formulierungen bereitzustellen, deren chemische Stabilität ver-

bessert ist, dh bei denen der Anteil solcher kovalenter Polypeptiddimeren oder – polymeren minimiert ist (vgl. Gebrauchsmuster S 5 Abs 7).

Zur Lösung dieser Aufgabe wird gemäß Schutzanspruch 1 eine wässrige, parenterale pharmazeutische Polypeptid-Zusammensetzung mit den dort angegebenen Merkmalen vorgeschlagen, die Glycerin aus einer nicht-tierischen Quelle aufweist.

Wie aus der Roten Liste aus dem Jahr 1994 (Entgegenhaltung (9)) zu ersehen ist, waren vor dem Prioritätstag des Streitgebrauchsmusters diverse Polypeptiarzneimittelprodukte auf wässriger Basis als Suspensionen zur Injektion im Handel, die als Polypeptid zB Humaninsulin in einer Konzentration von 40 I.E. bzw 100 I.E., dh in einer Menge von 1.4 bzw 3.5 mg/ml, enthalten. Das Insulin liegt in diesen Zubereitungen teilweise als Verzögerungsinsulin, somit als schwerlösliches Derivat, vor. Als Zusatzstoff enthalten diese Präparate ua Glycerin (vgl zB Nr 11025 und 11026). Dabei ist dem Fachmann, hier ein Pharmazeut, der mit der Formulierung von parenteral zu verabreichenden Polypeptid-Zusammensetzungen, insbesondere injizierbaren Insulinpräparaten befasst ist, auch der Konzentrationsbereich bekannt, den er einzuhalten hat, wenn er diesen Zusatzstoff zur Einstellung der Isotonizität verwendet (vgl auch Gebrauchsmuster S 14 Abs 1). Die Rote Liste 1994 enthält im Zusammenhang mit Glycerin jedoch keine Angaben dahingehend, welche Quelle der Herstellung dieses Zusatzstoffes zugrunde lag.

Dem Fachmann, sind jedoch – und dieser vom Senat vertretenen Auffassung stimmte die Antragsgegnerin uneingeschränkt zu – zum einen jene drei Quellen wohl bekannt, auf die zur Herstellung von Glycerin im allgemeinen zurückgegriffen wird, nämlich die tierische Quelle sowie – als nicht-tierische Quellen – die pflanzliche und die synthetische. Zum anderen wird die Verwendung von synthetischem Glycerin zur Herstellung von injizierbaren Insulin-Formulierungen bereits in der Entgegenhaltung (1) beschrieben. Im Zusammenhang damit vermittelt diese Druckschrift dem Fachmann insbesondere die Lehre, daß Glycerin/Insulin-Zusammensetzungen dann chemisch und physikalisch stabil sind, wenn statt des

Glycerins, das im zum damaligen Zeitpunkt geltenden Arzneibuch der Vereinigten Staaten (USP) angegeben wird, ein synthetisches Glycerin mit spektroskopischem Reinheitsgrad verwendet wird. Auf diese Weise wird es gemäß (1) ermöglicht, dem Verlust von Bioaktivität, der in der Bildung löslicher, hochmolekularer Insulinpolymeren begründet ist, entgegen zu wirken. Zurückgeführt wird diese Reaktion auf die Anwesenheit von Verunreinigungen im Glycerin (vgl S 316 li Sp Abs 2 bis re Sp Abs 2 sowie S 317 re Sp Abs 2 bis S 318 li Sp Abs 1 iVm Tabelle 3).

Bei der gegebenen Aufgabenstellung bedarf es angesichts dieses Standes der Technik daher keines erfinderischen Schrittes mehr, zur Lösung pharmazeutische Zusammensetzungen vorzuschlagen, bei denen das eingesetzte Glycerin aus einer nicht-tierischen Quelle stammt.

Sollte der Fachmann nämlich bei der Anwendung der aus (9) bekannten Präparate feststellen, daß diese die erforderliche chemische Stabilität nicht aufweisen und eine Abnahme ihrer Bioaktivität zu beobachten ist, weil sich nach der Herstellung Oligomere bzw Polymere des Insulins bilden, so brauchte er, um diesen Nachteilen abzuwehren, lediglich der mit der Entgegenhaltung (1) vermittelten Lehre zu folgen. Danach konnte er von vornherein erwarten, daß die Stabilität der in Rede stehenden Präparate dann verbessert wird, wenn er zu deren Bereitstellung synthetisches Glycerin, also Glycerin aus nicht-tierischer Quelle, der dort angegebenen Qualität einsetzt. Das Ergreifen dieser Maßnahme ist auch deshalb als naheliegend anzusehen, weil der Fachmann im Rahmen seiner Überlegungen dabei in erster Linie nur Glycerin aus den drei vorstehend genannten, üblicherweise verwendeten Quellen in Betracht zieht. Angesichts dieser Sachlage muß er sodann zur Überprüfung des nach (1) zu erwartenden Ergebnisses, nämlich der verbesserten chemischen Stabilität, nur noch wenige orientierende Versuche durchführen, die im Rahmen seines Routinekönnens liegen.

Der Einwand der Antragsgegnerin, die technische Lehre des Streitgebrauchsmusters liege in der Erkenntnis, auf Glycerin aus tierischer Quelle zu verzichten,

dem Fachmann sei nämlich nicht bekannt gewesen, welches Glycerin aus den unterschiedlichen Quellen besser geeignet sei, kann zu keiner anderen Beurteilung des Sachverhaltes führen. Es kommt bei der Beurteilung des erfinderischen Schrittes nämlich nur darauf an, ob es angesichts der zugrunde liegenden Aufgabe nahe liegt, Glycerine, wie sie im Schutzanspruch 1 definiert werden, einzusetzen. Die Erkenntnis selbst jedoch, bei der Herstellung der in Rede stehenden Zusammensetzungen auf Glycerin aus tierischer Quelle zu verzichten, weil dieses gegebenenfalls einen höheren Aldehydgehalt aufweist, ist nicht Gegenstand des Anspruches (vgl BGH GRUR 1992, 375, 377 li Sp – „Tablettensprengmittel“). Darüber hinaus gehört es zum Aufgabenbereich des Fachmannes, Zusatzstoffe mit geeigneter Qualität für die Herstellung von Arzneimitteln auszuwählen. So wird er diese der Bestimmung entsprechend einer sorgfältigen Überprüfung unterziehen, insbesondere im Hinblick auf die ihm bekannten, störenden Verunreinigungen. Im vorliegenden Fall sind dieses im Glycerin vorhandene Aldehyde, deren Beteiligung an der Polymerisierung des Insulins und damit an der Verringerung der Bioaktivität ihm bekannt ist (vgl (3) S 27 Abs 5 sowie Gebrauchsmuster S 1 Abs 6, S 2 Abs 6 und 7 sowie S 3 Abs 2). Im Zuge dessen sodann das besser geeignete Glycerin auszuwählen, erfordert keine Versuche, die nach Art und Umfang über den Rahmen des ihm Zumutbaren hinausgehen.

Auch das Argument der Antragsgegnerin, die Verwendung von synthetischem Glycerin werde mit der Entgegenhaltung (1) nicht nahegelegt, weil sich diese in erster Linie mit der Einstellung des pH-Wertes von Formulierungen befasse, die über implantierte Pumpen abgegeben werden, kann den Senat nicht überzeugen. In der am Ende dieses Dokumentes wiedergegebenen Experten-Diskussion wird nämlich ausdrücklich darauf hingewiesen, daß neben der Einstellung des pH-Wertes die Verwendung von synthetischem Glycerin wichtig für den Erhalt der dort beschriebenen stabilen Zubereitungen ist (vgl S 318 „Discussion“ re Sp Abs 2 bis 5).

4. Die rückbezogenen Ansprüche 2 bis 22 teilen das Schicksal des Schutzanspruches 1. Ein eigener erfinderischer Gehalt dieser Ansprüche ist weder geltend gemacht worden noch von seiten des Senates erkennbar.

5. Die Kostenentscheidung beruht auf § 18 Abs 2 Satz 2 GebrMG iVm § 84 Abs 2 PatG, § 91 Abs 1 ZPO. Die Billigkeit erfordert keine andere Entscheidung.

Müllner

Wagner

Proksch-Ledig

Na