



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
23. November 2010

3 Ni 11/09 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 0 430 019

(DE 590 10 192)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 23. November 2010 unter Mitwirkung des Richters Engels als Vorsitzenden, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, dem Richter Dipl.-Chem. Dr. Gerster und den Richterinnen Prietzel-Funk und Dipl.-Chem. Dr. Münzberg

für Recht erkannt:

- I. Die Klage wird abgewiesen.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits trägt die Klägerin.
- 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 20. November 1990 beim europäischen Patentamt angemeldeten, die Priorität der deutschen Anmeldung 39 39 376 vom 29. November 1989 in Anspruch nehmenden und mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 430 019 (Streitpatent), das vom deutschen Patentamt unter der Nummer 590 10 192 geführt wird. Das Streitpatent betrifft ein „Transdermales therapeutisches System mit Buprenorphin als aktivem Bestandteil“ und umfasst 11 Patentansprüche. Der Patentanspruch 1 lautet:

Transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut aus einer wirkstoffun-

durchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirschicht 20 - 90 Gew.-% Polymermaterial, 0,1 - 30 Gew.-% Weichmacher, 0,1 - 20 Gew.-% Buprenorphinbase oder eines ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze und 0,1 - 30 Gew.-% Lösungsmittel für die Wirkstoffbase enthält, und dass das im System verbleibende Lösungsmittel für Buprenorphin in der Reservoirschicht eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist.

Die Patentansprüche 2 bis 11 betreffen besondere Ausgestaltungen des transdermalen, therapeutischen Systems nach Patentanspruch 1.

Die Klägerin greift das Patent im Umfang der Patentansprüche 1 und 4 bis 11 an und stützt ihre Nichtigkeitsklage auf den Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit, hilfsweise der mangelnden Ausführbarkeit bzw. unvollständiger Offenbarung des Streitpatents. Sie stützt sich auf folgende Entgegenhaltungen:

- NiK3: EP 0 171 742 A2
- NiK4: Versuchsbericht der Patentinhaberin vom 9. Februar 1995
- NiK5 EP 0 340 307 A1
- NiK6 US 4 844 903
- NiK7 D. Satas, Handbook of Pressure-Sensitive Adhesives, 2nd ed., Van Nostrand Reinhold, New York (1989), S. 524, 525
- NiK8 Mahjour M. et al, International Journal of Pharmaceutics 56 (1989), S. 1 bis 11
- NiK9 Cooper E. R., Journal of Pharmaceutical Sciences, 73 (1984), S. 1153 bis 1156
- NiK10 US 4 590 190
- NiK11 EP 0 242 827 A1

- NiK12 Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 35, Transdermal Drug Delivery, Development Issues and Research Initiatives, ed. J. Hadgraft u. R. H. Guy, 1989, S. 293 bis 295
- NiK13 Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 31, Transdermal Controlled Systemic Medications, ed. Chien Y. W., 1987, S. 93 bis 96
- NiK14 EP 0 255 485 A2
- NiK15 US 4 814 173
- NiK16 EP 0 186 019 A2
- NiK17 EP 0 331 392 A2

Die Klägerin bestreitet die Neuheit des Gegenstands des Anspruchs 1 gegenüber NiK3, der klar die Lehre zu entnehmen sei, dass für die Hautpenetration eines in einem transdermalen therapeutischen Systems vorliegenden Opioids wie Buprenorphin eine spezielle Kombination aus Propylenglykol und einer Fettsäure wesentlich sei. Jedenfalls aber sei der Gegenstand des Anspruchs 1 ausgehend von NiK3 nicht erfinderisch. Sie beruft sich außerdem auf die mangelnde Ausführbarkeit bzw. unvollständige Offenbarung des Streitpatents.

In der mündlichen Verhandlung hat die Klägerin auch den Nichtigkeitsgrund der unzulässigen Erweiterung des Streitpatents geltend gemacht. Sie bezieht sich insoweit auf Patentanspruch 5 hinsichtlich des Merkmals „Zusätze“ in Verbindung mit dem Merkmal „Ester von hydriertem Kolophonium“. Diese Kombination der Merkmale „Zusätze“ und „Ester von hydriertem Kolophonium“ finde sich nicht in den ursprünglichen Anmeldeunterlagen.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 430 019 im Umfang seiner Ansprüche 1 und 4 bis 11 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt sinngemäß,

die Klage abzuweisen.

Hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent im Umfang der Ansprüche 1 bis 11 gemäß Hilfsantrag 1 bis 3 vom 7. Oktober 2010.

Der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 1 lautet wie folgt:

1. Transdermales, therapeutisches System in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirschicht 20 - 90 Gew.-% Polymermaterial, das als Polymere Blockcopolymere auf Basis von Styrol und 1,3 Dienen, Polyisobutylene oder Polymere auf Acrylat- und/oder Methacrylat-Basis und als Zusätze Polymethacrylate, Ester von hydriertem Kolophonium oder Polyvinyle enthält, 0,1 - 30 Gew.-% Weichmacher aus der Gruppe höhere Alkohole, Ester von Carbonsäuren, Diester von Dicarbonsäuren, Triglyceride und mehrwertige Alkohole, 0,1 - 20 Gew.-% Buprenorphinbase oder eines ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze und 0,1 - 30 Gew.-% Lösungsmittel für die Wirkstoffbase enthält, und dass das im System verbleibende Lösungsmittel für Buprenorphin in der Reservoirschicht eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Ansprüchen 1 bis 10 gemäß Hilfsantrag 2 vom 7. Oktober 2010. Gegenüber dem Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 ist der Anspruch 1 dieses Hilfsantrags auf ein Polymermaterial, das Blockcopolymere auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen enthält, beschränkt.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 7 gemäß Hilfsantrag 3 vom 7. Oktober 2010. Gegenüber Hilfsantrag 2 ist das Polymermaterial gemäß Anspruch 1 zusätzlich noch durch Zusätze auf Basis von hydriertem Kolophonium charakterisiert.

Die Beklagte tritt der Auffassung der Klägerin entgegen. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 sei gegenüber NiK3 neu und erfinderisch, was auch gegenüber dem weiteren genannten Stand der Technik gelte. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 sei ausführbar und das Streitpatent weise keinen Offenbarungsmangel auf.

Die Beklagte hält die nachträgliche Klagerweiterung bezüglich des Nichtigkeitsgrunds der unzulässigen Erweiterung des Streitpatents nicht für zulässig, aber auch in der Sache nicht für begründet, da eine Berichtigung vorliege, die im Einvernehmen mit dem Prüfer beim Europäischen Patentamt erfolgt sei, um einen offensichtlichen Fehler zu beseitigen.

Wegen des weiteren Vorbringens der Parteien wird auf die zwischen den Prozessbevollmächtigten gewechselten Schriftsätze nebst Anlagen Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

Die Klage ist zulässig, auch wenn das Patent zwischenzeitlich nach Rechtshängigkeit erloschen ist. Aufgrund der Inanspruchnahme wegen Patentverletzung aus den streitbefangenen Patentansprüchen durch die Lizenznehmerin der Patentinhaberin besteht für die Klägerin ein eigenes rechtliches Interesse an der rückwirkenden Vernichtung des Streitpatents im angegriffenen Umfang und damit an der Fortführung der Klage (vgl. BGH GRUR 2005, 749 - Aufzeichnungsträger; GRUR 2008, 90 - Verpackungsmaschine; GRUR 1965, 231 - Zierfalten), welche im Hinblick auf die durch das Erlöschen des Patents nicht beseitigten Rechtswirkungen der Erteilung als Verwaltungsakt auf Nichtigklärung und nicht auf Fest-

stellung zu richten ist (BGH GRUR 1974, 146 - Schraubennahtrohr; vgl. auch Hövelmann GRUR 2007, 283, 286 Fn. 40 - zur abweichenden Auffassung).

Die gegen den deutschen Teil des Streitpatents gerichtete und auf die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Offenbarung und fehlenden Patentfähigkeit, Art. 138 Abs. 1 lit. a, b EPÜ, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, gestützte Klage ist also zulässig, aber unbegründet und deshalb abzuweisen.

I.

Das Streitpatent betrifft ein transdermales therapeutisches System, das als aktiven Bestandteil Buprenorphin enthält (Streitpatent S. 2 Z. 3 bis 5).

Buprenorphin ist ein partialsynthetisches Opiat, dessen Vorteil gegenüber anderen Verbindungen dieser Substanzklasse in einer höheren Wirksamkeit liegt. Dies bedeutet, dass Schmerzfremheit bei Krebs- oder Tumorpatienten mit infauster Diagnose im Finalstadium mit Tagesdosen um 1 mg erreicht werden kann. Zwei erhebliche Probleme der Opiate löst Buprenorphin jedoch nicht, nämlich das Suchtpotential und die geringe Bioverfügbarkeit dieser Stoffe bei oraler Gabe. In jüngster Vergangenheit wird die These vertreten, dass zum Suchtpotential eines Arzneistoffs die Arzneiform beiträgt. Dies ist für stark wirksame Analgetika in der Therapie von extrem hohen Schmerzen leicht nachvollziehbar, da nach der Applikation der Blutspiegel des Schmerzmittels höher als erforderlich ist und Euphorien verursacht, dann aber rasch absinkt, wodurch sich der Patient nach der nächsten Dosis sehnt und iatrogen eine Sucht erzeugt wird. Eine Dauerinfusion wäre also bei stark wirksamen Opiaten, wie Buprenorphin, die Arzneiform der Wahl, um konstante Blutspiegel zu gewährleisten, was aber in der häuslichen Pflege nicht möglich ist und oft zu Entzündungen an der Eintrittsstelle der Kanüle führt. Auch eine orale Depotform ist für Buprenorphin wegen seiner geringen Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation nicht das geeignete Arzneisystem, da stark überdosiert werden muss, um eine wünschenswerte Wirksamkeit zu erreichen.

Alle Vorbehalte gegen eine Buprenorphin retardierend freisetzende Arzneiform werden durch die Vorzüge der transdermalen Therapie-Systeme vermieden, da das Medikament nicht über Kanülen verabreicht werden muss und daher auch von medizinischen Laien appliziert werden kann. Gleichzeitig ist ständig eine Arzneistoffzufuhr sichergestellt, die jederzeit durch Abreißen des Systems unterbrochen werden kann. Dem steht jedoch entgegen, dass Buprenorphin durch sein hohes Molekulargewicht, seinen hohen Schmelzpunkt und seine schlechte Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln und Wasser schlecht durch menschliche Haut penetriert, denn eine Diffusion, die Voraussetzung für die Penetration, erfordert gelöste Substanzen. Bis zum Anmeldetag des Streitpatents ist es nicht gelungen, Buprenorphin transdermal in der erforderlichen Menge zur Resorption zu bringen (Streitpatent S. 2 Z. 6 bis 54).

Vor diesem Hintergrund liegt dem Streitpatent die technische Aufgabe zugrunde, die Bereitstellung von Buprenorphin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Form eines transdermalen therapeutischen Systems, das Buprenorphin oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salze über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden kontrolliert abgibt und gewährleistet, dass das Buprenorphin sich während der Lagerung des vorgefertigten transdermalen therapeutischen Systems nicht merklich zersetzt, und sicherstellt, dass das unzureichend hautgängige Buprenorphin im geforderten Ausmaß in vivo durch menschliche Haut penetriert, wobei der Aufwand für das System minimiert sein soll (Streitpatent S. 3 Z. 17 bis 22).

Die Aufgabe wird durch das transdermale therapeutische System gemäß Anspruch 1 des Hauptantrags gelöst.

Der Patentanspruch 1 weist folgende Merkmale auf:

- A. Transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters
- B. zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut

- C. aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht,
- D. einer wiederablösbaren Schutzschicht
- E. und einer haftklebenden Reservoirschicht enthaltend
 - E1. 20 bis 90 Gew.-% Polymermaterial,
 - E2. 0,1 bis 30 Gew.-% Weichmacher,
 - E3. 0,1 bis 20 Gew.-% Buprenorphinbase oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze und
 - E4. 0,1 bis 30 Gew.-% Lösungsmittel für die Wirkstoffbase,
 - E4a. wobei das im System verbleibende Lösungsmittel für Buprenorphin
 - E4b. eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist.

Zuständiger Fachmann ist ein Pharmazeut oder Chemiker mit abgeschlossenem Hochschulstudium, der sich auf die pharmazeutische Technologie spezialisiert hat, bereits einschlägige Berufserfahrung in dem zum Anmeldezeitpunkt noch relativ jungen Gebiet der Entwicklung von Wirkstoffpflastern aufweist, und mit einem Polymerchemiker zusammenarbeitet. Bei den Kenntnissen und Fähigkeiten des Durchschnittsfachmanns ist sowohl zu berücksichtigen, dass er in einem noch relativ jungen Gebiet arbeitet, wie die Beklagte vorträgt, als auch, dass er den damals bereits umfänglichen Stand der Technik über TTS und Penetrationsvorgänge durch die Haut kennt, wie die Klägerin ausführt.

II.

1. Der erteilte und weiterhin geltende Anspruch 1 des Hauptantrags geht aus den ursprünglich beim EPA eingereichte Ansprüchen 1 und 10 i. V. m. S. 7 le. Abs. bis S. 8 Abs. 2 der Erstunterlagen hervor. Die Ansprüche 2 bis 4 und 6 bis 11 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 11, 12, 5, 7 bis 9 sowie 3, 4 und 2. Auch der Anspruch 5 ist aus den Erstunterlagen ableitbar und enthält entgegen der Rechtsansicht der Klägerin, die - wegen zu bejahender Sachdienlichkeit der Klageänderung - die Klage insoweit gemäß § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 263 ZPO zu-

lässig in der mündlichen Verhandlung erweitert hat, keine unzulässige Erweiterung der Anmeldung gemäß § 21 Abs. 1 Nr. 4 PatG. Der Klägerin ist zwar zuzustimmen, dass der ursprüngliche Anspruch 6, auf dem der erteilte und geltende Anspruch 5 basiert, darauf gerichtet ist, dass das Polymermaterial „Polymere“ - und nicht Zusätze, gemäß dem geltenden Anspruch 5 - „auf Basis von hydriertem Kolophonium, vorzugsweise seines Methyl- oder Glycerinesters, enthält“. Dies stellt aber keine unzulässige Abänderung und Erweiterung der ursprünglichen Unterlagen dar, da es sich um eine Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers der Erstunterlagen handelt. Denn bei hydriertem Kolophonium und hydrierten Kolophoniumestern handelt es sich bekanntlich nicht um Polymere, sondern um hydrierte Harzsäuren, insbesondere aus Abietinsäure, bzw. deren Ester (vgl. Römpp 8. Aufl. 1983, Bd. 3 S. 2177, Stichwort: Kolophonium). Auch in NiK16 werden Kolophonium und dessen Derivate nicht als Polymere sondern als Bestandteil des Harzanteils beschrieben (S. 3 Abs. 2). Aus diesem Grund wurde im nunmehr geltenden Anspruch 5 und im entsprechenden Absatz auf S. 3 Z. 53 bis 54 der Begriff Polymere im Verlauf des Prüfungsverfahrens durch den Begriff Zusätze ersetzt.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 gemäß Hauptantrag ist auch ausführbar i. S. v. § 21 Abs. 1 Nr. 2 PatG.

Nach den Merkmalen E4, E4a und E4b des Anspruchs 1 weist die Reservoirschicht ein Lösungsmittel für die Wirkstoffbase auf, wobei das im System verbleibende Lösungsmittel für Buprenorphin eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist. Die Angaben, die der Fachmann zur Ausführung benötigt, also was unter einem Lösungsmittel für die Wirkstoffbase zu verstehen ist, und insbesondere welche Verbindungen als Lösungsmittel eingesetzt werden können, um die patentgemäße Aufgabe zu lösen, müssen nicht im Anspruch 1 enthalten sein. Es genügt, wenn sie sich aus dem Inhalt der Patentschrift ergeben. Hierfür ist es auch nicht erforderlich, dass alle denkbaren unter den Wortlaut des Anspruchs 1 fallenden Ausgestaltungen ausgeführt werden können (BGH GRUR 2003, 223, 225 I.4 - Kupplungsvorrichtung II; BGH Urteil vom 11. Mai 2010 - X ZR 51/06, 2. Leitsatz, Tz. 28 bis 36 = GRUR 2010, 901 - Polymerisierbare Zementmischung).

Aus dem Inhalt der Patentschrift ergibt sich für die einzusetzenden Lösungsmittel für die Wirkstoffbase, dass als Lösungsmittel für Buprenorphin in der Matrix solche mit mindestens einer sauren Gruppe in Frage kommen, wobei grundsätzlich alle Säuren in Frage kommen, die Buprenorphin in ausreichendem Maße lösen, ohne dass es zu einer vollständigen Salzbildung kommt, da in letzterem Falle nicht mehr mit einer Penetration durch die Haut gerechnet werden kann (Streitpatentschrift S. 4 Z. 15 bis 17). Der Fachmann erhält durch diese Angaben in der Streitpatentschrift ausreichend Hinweise, welche Verbindungen mit einer sauren Gruppe als Lösungsmittel für Buprenorphin in Frage kommen. Die Rolle des Lösungsmittels für die Buprenorphinbase wird zusätzlich durch die Beispiele belegt, die zeigen, dass das im System verbleibende Lösungsmittel mit einer sauren Gruppe ein unverzichtbarer Bestandteil der Rezeptur ist. Als besonders geeignet werden dabei die Monoester von Dicarbonsäuren hervorgehoben, wobei in den Beispielen die darunter fallenden Monomethylester der Glutar- bzw. Adipinsäure eingesetzt werden, die hohe in-vitro-Penetrationsraten aufweisen (Streitpatentschrift S. 4 Z. 11 bis 17, Beispiel I mit Tabelle auf S 6). Diese Angaben genügen zur ausführbaren Offenbarung einer Erfindung, da sie dem Fachmann mithin so viel an technischer Information vermitteln, dass er mit seinem Fachwissen und seinem Fachkönnen in der Lage ist, die Erfindung erfolgreich auszuführen (BGH GRUR 2001, 831 - Taxol; BGH GRUR 2010, 916 - Klammernahtgerät). Die ausführbare Offenbarung für TTS mit der Spezifizierung, dass das Lösungsmittel für Buprenorphin eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe gemäß Patentanspruch 1 ist, ist daher gegeben.

3. Der Gegenstand des erteilten und geltenden Patentanspruchs 1 nach Hauptantrag ist neu.

NiK3 betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die Opioide enthalten. Diese Zusammensetzungen sind dafür geeignet eine therapeutische Dosierung eines Opioids wirksam transdermal verabreichen zu können. Als ein geeignetes Opioid wird unter anderem Buprenorphin genannt (S. 1 Z. 4 bis 7, S. 7 Z. 19 bis 26, insbesondere Z. 25 und Anspruch 2). Die Zusammensetzungen der NiK3 werden als

Lotion, Creme, Emulsion oder auch Gel bereitgestellt (Ansprüche 8, 11, 13 i. V. m. S. 8 le. Abs., S. 9 le. Abs. und S. 10 Abs. 1). Zur Bereitstellung eines Gels können der Zusammensetzung polymere Substanzen wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Mischungen davon in einer Menge von 20 bis 30 % zugegeben werden (S. 10 Abs. 1, Ansprüche 13 bis 15). Diese Gele können in geeigneten Lösungsmitteln gelöst werden, bis zu einer gewünschten Viskosität abgedampft und auf ein Trägermaterial zur Bildung eines Pflasters aufgebracht werden (S. 10 Abs. 1). Eine haftklebende Reservoirschicht entsprechend Merkmal E des Anspruchs 1 wird aber in NiK3 damit nicht beschrieben und kann auch im Gegensatz zur Auffassung der Klägerin nicht mitgelesen werden. Der Gegenstand des Anspruchs 1 wird damit bereits deshalb von NiK3 nicht neuheitsschädlich vorweggenommen. Dies gilt auch für die weiteren Entgegenhaltungen.

NiK6 betrifft zwar ein TTS, das Buprenorphin als Wirkstoff enthalten kann. Der Wirkstoff wird jedoch nicht in eine haftklebende Reservoirschicht eingebracht, sondern in eine Matrix, die von einer haftklebenden druckempfindlichen Haftschiicht umgeben ist (vgl. Ansprüche 1 und 2 i. V. m. Sp. 2 Z. 67 bis Sp. 3 Z. 25 und Fig.). Auch NiK11 betrifft ein TTS, das Buprenorphin als Wirkstoff enthalten kann. Der Wirkstoff wird hier ebenfalls nicht in eine haftklebende Reservoirschicht eingebracht, sondern in Wirkstoffreservoirs, die auf gleichem Niveau zu hautseitigen Hautadhäsionsoberflächenabschnitten liegen (Ansprüche 1 und 15 i. V. m. S: 4 Abs. 2 und 3).

Die weiteren Entgegenhaltungen offenbaren keine pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Buprenorphin als Wirkstoff enthalten, und können bereits deshalb die Neuheit der Gegenstände der jeweiligen Ansprüche 1 nach Haupt- und Hilfsanträgen nicht in Frage stellen.

4. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit, da er unter Berücksichtigung der vorliegenden Dokumente für den hier angesprochenen Fachmann im Prioritätszeitpunkt des Streit-

patents entgegen der Rechtsauffassung der Klägerin nicht nahegelegt war, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a) EPÜ und Art. 56 EPÜ.

Zur Lösung der Aufgabe, ein TTS in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin mit den Merkmalen gemäß Anspruch 1 bereitzustellen, wird sich der Fachmann im Stand der Technik an Druckschriften orientieren, bei denen die transdermale Verabreichung von Buprenorphin in Betracht gezogen wird. NiK3 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen in der Hauptsache in Form einer Lotion, Creme, Emulsion oder eines Gels zur transdermalen Verabreichung von Opioiden, worunter auch Buprenorphin genannt wird (Ansprüche 1 und 2 i. V. m. S. 7 Z. 19 bis 26, S. 8 Z. 30 bis 33 und S. 10 Z. 1 bis 5). Um die Penetration des Opioids durch die Haut zu ermöglichen bzw. zu verbessern, wird das Opioid zusammen mit einem Penetrationsverstärker ausgewählt aus mindestens einem gesättigten oder ungesättigtem Alkohol oder einer ebensolchen Fettsäure mit 8-15 Kohlenstoffatomen, insbesondere Myristinsäure, und einem üblichen pharmazeutischen Träger eingesetzt (Ansprüche 1 und 5). Als Träger wird ein nicht toxisches pharmazeutisch geeignetes Vehikel, das ein polares protisches Lösungsmittel mit einem Molekulargewicht von kleiner 600 umfasst, insbesondere Propylenglykol, eingesetzt (Ansprüche 1, 6 und 7). Die Mengen an Vehikel liegen bei 30 bis 80 % und an Verstärker bei 1 bis 45, bevorzugt 2 bis 25 % (Ansprüche 9 und 10, S. 9 Tab. A). Besonders herausgestellt wird dabei eine Mischung von Propylenglykol als Träger zusammen mit dem Alkohol oder der Säure (S. 9 Tab. A). Um Gele zu erhalten, können der Zusammensetzung auch Polymere, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Ethylen/Vinylacetat zugesetzt werden. Das Gel kann auch auf eine Rückschicht aufgebracht werden, um ein Pflaster bereitzustellen (S. 10 Abs. 1, S. 12 le. Abs, Tabellen 4 und 5). Damit sind zwar die Merkmale A, B, C, und E1 bis E4 in NiK3 bereits verwirklicht. Denn der Weichmacher gemäß Streitpatent kann Propylenglykol sein und das Lösungsmittel für den Wirkstoff ist eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe (NiK2 S. 4 Z. 9 bis 10 und 14). NiK3 enthält aber keine Anregung, ein TTS in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Opioiden durch die Haut bereitzustellen, bei dem entsprechend dem Gegenstand des Anspruchs 1 des Streitpatents das Opioid in eine

haftklebende Reservoirschicht gemäß Merkmal E zusammen mit den penetrationsfördernden Zusätzen einzubringen ist.. Auch aus dem Zusatz des Ethylen/Vinylacetat-Polymeren zur Gelbildung kann der Fachmann nicht ableiten, dass eine haftklebende Reservoirschicht, die das Opioid enthält, gebildet werden soll. Denn nach NiK7, dem „Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology“ ist dazu ein haftklebender Zusatz erforderlich (S. 524 Tabelle). Nichts anderes ist NiK17 zu entnehmen. NiK17 beschreibt TTS mit einer haftklebenden Reservoirschicht, die Anesthetika als Wirkstoffe und eine Polymermatrix enthält, wobei unter anderem eine Matrix auf Basis von Ethylen/Vinylacetat aufgezählt ist. Dabei werden haftklebende Zusätze beschrieben, die jedenfalls dann eingesetzt werden müssen, wenn die Matrix nicht selbst haftklebend ist, was nach NiK7 bei einer Matrix auf Basis von Ethylen/Vinylacetat der Fall ist (Anspruch 1, S. 2 Z. 1 bis 4 und S. 3 Z. 17 bis 30).

Im gesamten Stand der Technik, das gilt insbesondere auch für NiK3, wird innerhalb eines Beispiels kein konkretes transdermales therapeutisches System mit Buprenorphin beschrieben. In NiK3 wird im Gegenteil dazu herausgestellt und bei einem Gel mit Naloxon als Wirkstoff belegt, dass häufig der Zusatz eines Polymeren die Penetration des Wirkstoffs stark vermindert (S. 12 Z. 32 bis 34 i. V. m. Tabelle 6 auf S. 19). Es wird also bereits für Naloxon mit einem Molekulargewicht 327 eine verminderte Penetration durch Polymerzusätze beschrieben. Dies ist aber um so mehr bei Buprenorphin zu erwarten, da Buprenorphin ein deutlich höheres Molekulargewicht von 467 aufweist. Buprenorphin kann nämlich auf Grund dieses hohen Molekulargewichts nur sehr schwer durch die Haut penetrieren, wie die Beklagte vorträgt und auch die Klägerin einräumt. Die Beklagte stützt sich dabei auf das gutachterlich zu wertende Dokument NiB1, woraus hervorgeht, dass nur Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 500 Dalton durch die menschliche Haut penetrieren können (S. 165, Abstract).

Die Fachwelt war darüber hinaus am Anmeldetag des Streitpatents der Auffassung, dass Buprenorphin zu einer Gruppe von Wirkstoffen zu rechnen ist, die mit haftklebenden Substanzen ungünstig reagieren oder die nicht durch eine Haut-

Klebeschicht diffundieren. Aus NiK11 sind nämlich TTS bekannt, die um diese Nachteile zu vermeiden, Wirkstoffreservoirs mit Wirkstoffabgabeflächen für solche Wirkstoffe wie u. a. Buprenorphin und hautseitig angeordneten Hautadhäsionsflächenabschnitten aufweisen (Ansprüche 1 und 12 i. V. m. S. 2 Abs. 3 und S. 4 Abs. 3, S. 8 Abs. 2). Auch bei den TTS-Pflastern gemäß NiK6 soll zwar unter anderem Buprenorphin als Wirkstoff ausgehend von einer Reservoirmatrix mit einem Ethylen/Vinylacetat-Polymeren und einer hydrophoben Substanz, die eine höhere Fettsäure sein kann, verabreicht werden. Dabei ist es jedoch wie bei NiK11 erforderlich, dass die nicht selbst haftende direkt auf der Haut aufliegende Matrixschicht von einer druckempfindlichen Haftschrift umgeben wird (vgl. NiK6 Ansprüche 1 und 2 i. V. m. Sp. 2 Z. 67 bis Sp. 3 Z. 25 und Fig.). NiK11 und NiK6 können daher keine Veranlassung dazu liefern, sondern halten im Gegenteil den Fachmann davon ab, ein TTS gemäß Anspruch 1 bereitzustellen, bei dem Buprenorphin in einer selbst haftklebenden Reservoirmatrix eingebracht ist.

Die restlichen Druckschriften wurden in der mündlichen Verhandlung nicht mehr berücksichtigt. Sie enthalten bereits deshalb keinen Hinweis ein TTS zur Verabreichung von Buprenorphin gemäß dem Gegenstand des Anspruchs 1 bereitzustellen, bei dem Buprenorphin in einer haftklebenden Reservoirschicht enthalten ist, da Buprenorphin in diesen Druckschriften nicht in Betracht gezogen wird. NiK5 beschreibt zwar TTS-Pflaster, bei denen Wirkstoffe in eine haftklebende Reservoirschicht eingebracht sind, die auf einer undurchlässigen Rückschicht aufgebracht ist, und von einer wiederablösbaren Schutzschicht geschützt wird. Unter den dort aufgezählten Wirkstoffen werden aber nicht einmal Opiode aufgeführt (Anspruch 1 i. V. m. S. 6 Abs. 5 und S. 9 Abs. 1 bis 4). Das gleiche gilt für NiK10. Dort werden neben anderen Darreichungsformen haftklebende Reservoirschichten, die Wirkstoffe, insbesondere Benzodiazepine, und Penetrationverstärker, wie höhere Alkohole, und Lösungsmittel, wie u. a. Milchsäure, enthalten, offenbart (Anspruch 1, Sp. 2 Z. 58 bis Sp. 3 Z. 9 und Sp. 10 Z. 1 bis 18). NiK15 betrifft ein TTS, bei dem ein Wirkstoff, wie u. a. narkotische Analgetika, ähnlich NiK6 in einer Reservoirmatrix eingebracht wird, die von einer haftklebenden Schicht umgeben ist. Einen Hinweis zur Lösung der Aufgabe liefert auch diese Druckschrift nicht.

Dies gilt auch für NiK12 und NiK13, die mögliche Ausgestaltungen von TTS-Pflastern beschreiben, wobei in NiK12 ein Aufbau mit Rückschicht und Wirkstoff enthaltender haftklebender Schicht gezeigt ist (NiK12 S. 294 oben).

Die weiteren Entgegenhaltungen betreffen keine TTS-Pflaster. NiK8 befasst sich zwar mit der Verbesserung der Hautpermeation von narkotischen Schmerzmitteln durch Linolsäure und Polypropylenglykol ohne jedoch Buprenorphin aufzulisten (S. 1, Abstr., S. 2 Tab. 2). Bei NiK9 wird ähnlich NiK8 die Verbesserung der Hautpermeation von lipophilen Molekülen durch eine Fettsäure und ein Vehikel, wie Propylenglykol beschrieben (S. 1153, Abstr.). NiK14 betrifft transdermale Formulierungen für bevorzugt Narkotika, wie Fentanyl, Morphin, Hydromorphon oder Oxymorphon, die zur Verbesserung der Hautpenetration Linolsäure und Propylenglykol enthalten (Ansprüche 1 bis 3 i. V. m. S. 1 Z. 8 bis 14). Die Bereitstellung eines TTS gemäß dem Gegenstand des Anspruchs 1 wird von diesen Druckschriften nicht angesprochen oder angeregt.

Nach alledem wird also der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag vom Stand der Technik nicht nahegelegt.

5. Der gemäß Hauptantrag verteidigte veröffentlichte Patentanspruch 1 hat daher Bestand. Mit ihm haben die darauf rückbezogenen, vorteilhafte Ausführungsformen des Patentanspruchs 1 betreffenden Patentansprüche 2 bis 11 ebenfalls Bestand.

III.

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

Engels

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Richterin
Prietzl-Funk ist
an der
Unterschrift
aufgrund
Abordnung an
das EPA
gehindert.

Dr. Münzberg

Engels

Pr