

BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
21. März 2000

...

3 Ni 8/99 (EU)
verbunden mit
3 Ni 25/99 (EU)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 0 247 983 (DE 37 83 394),
das europäische Patent 0 496 437 (DE 37 51 860) und
das deutsche Patent DD 273 197

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 21. März 2000 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Grüttemann sowie der Richter Dipl.-Chem. Dr. Rupprecht, Dipl.-Chem. Dr. Jordan, Dipl.-Chem. Dr. Wagner und der Richterin Sredl

für Recht erkannt:

Das europäische Patent 0 247 983 und das europäische Patent 0 496 437, jeweils mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland, und das deutsche Patent DD 273 197 werden für nichtig erklärt.

Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.

Das Urteil ist für jede Klägerin gegen Sicherheitsleistung in Höhe von jeweils 300.000,- DM vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand:

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin der beiden am 16. April 1987 unter Inanspruchnahme der Priorität der britischen Patentanmeldung vom 30. April 1986 angemeldeten und ua mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patente 0 247 983 (Streitpatent 1) und 0 496 437 (Streitpatent 2), die vom deutschen Patent- und Markenamt unter den Aktenzeichen 37 83 394 und 37 51 860 geführt werden, sowie des am 29. April 1987 angemeldeten DD-Ausschließungspatents 237 197 (Streitpatent 3), für das ebenfalls die Priorität der britischen Patentanmeldung vom 30. April 1986 in Anspruch genommen worden ist.

Das **Streitpatent 1** betrifft nach der deutschen Übersetzung (DE 37 83 394 T2) eine "Arzneizubereitung zur oralen Anwendung" und umfaßt in der für die Bundesrepublik Deutschland geltenden Fassung 10 Patentansprüche. Patentanspruch 1 lautet:

"1. Orales, pharmazeutisches Präparat, das gegen Verfärbung stabil ist und Omeprazol als das aktive Ingrediens enthält, dadurch gekennzeichnet, daß es aus Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten, welches Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung oder einem alkalischen Omeprazol-Salz, gegebenenfalls zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung enthält, und aus einer oder mehreren inert reagierenden Basisüberzugsschichten auf diesem Kernmaterial, umfassend in Wasser lösliche oder darin rasch zerfallende Tablettenträgermittel oder polymere, wasserlösliche, filmbildende Verbindungen, die gegebenenfalls pH-puffernde, al-

kalische Verbindungen zwischen dem alkalisch reagierenden Kern und einer äußeren Schicht, die ein enterischer Überzug ist, enthalten, zusammengesetzt ist.“

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 9 und des Verfahrensanspruchs 10 wird auf die Streitpatentschrift 1 verwiesen.

Das **Streitpatent 2** betrifft nach der deutschen Übersetzung (DE 37 51 860 T2) die "Verwendung von spezifischem Kernmaterial und Schichten zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen, die stabil gegen die Verfärbung von Omeprazol sind“ und umfaßt 9 Patentansprüche. Patentanspruch 1 hat folgenden Wortlaut:

"1. Verwendung eines Grundüberzugs, der eine oder mehrere inert reagierende Grundüberzugsschichten enthält, umfassend Tablettenexzipienten, die löslich sind oder in Wasser rasch desintegrieren, oder polymere, wasserlösliche Filmbildner-Verbindungen, gegebenenfalls enthaltend alkalische pH-Puffer-Verbindungen, um eine Stabilität gegenüber einer Verfärbung in einer oralen pharmazeutischen Formulierung zu erhalten, umfassend einen alkalisch reagierenden Kern, enthaltend als aktive Komponente Omeprazol, zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung, oder ein alkalisches Salz von Omeprazol, gegebenenfalls zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung, und einen enterischen Überzug, zwischen welchem und dem alkalischen Kern der Grundüberzug angeordnet ist, welches Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten vorliegt, und welche orale pharmazeutische Formulierung auch gegenüber dem Lösen in sauren Medien beständig ist, sich in neutralen bis alkalischen Medien rasch löst und bei langfristiger Lagerung stabil ist.“

Wegen der mittelbar oder unmittelbar auf Patentanspruch 1 zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 9 wird auf die Streitpatentschrift 2 Bezug genommen.

Das **Streitpatent 3** betrifft ein "Verfahren zur Herstellung eines Omeprazol enthaltenden oralen pharmazeutischen Präparates" und umfaßt 11 Patentansprüche. Patentanspruch 1 lautet:

"1. Verfahren zur Herstellung eines Omeprazol als Wirkstoff enthaltenden oralen pharmazeutischen Präparates, gekennzeichnet dadurch, daß man Kerne, die Omeprazol zusammen mit wenigstens einer alkalisch reagierenden Verbindung oder ein Alkalisalz von Omeprazol, gegebenenfalls zusammen mit wenigstens einer alkalisch reagierenden Verbindung, enthalten, mit einer oder mehreren inerten Zwischenüberzugsschichten überzieht und sodann mit einem Darmüberzug versieht."

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 11 wird auf die Streitpatentschrift 3 verwiesen.

Die Klägerinnen machen geltend, die Gegenstände der Streitpatente seien nicht patentfähig, weil sie gegenüber den europäischen Offenlegungsschriften 0 124 495 (K1) und 0 237 200 (K 2) nicht mehr neu seien und auch nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhten. Die Klägerin I hat zur Begründung die Anlagen NiK 1 bis 38, die Klägerin II die Anlagen NiK 1 bis 15 vorgelegt. Im wesentlichen berufen sie sich auf folgende Druckschriften:

A. Pilbrant und C.Cederberg, Scand.J.Gastroenterol., Band 20, Suppl.108, 1985, S. 113-120,
Broschüre „Hydroxylpropyl Methylcellulose TC-5“, Shin-Etsu Chemical, Japan 1975,

Up-to-date Pharmaceutical Technology Series "Coating of Drugs", Nr. 1, 1969, S. 1-3,

Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag 1971, S. 760,

G.Rackur et al.: "2-((2-Pyridylmethyl)Sulfinyl)Benzimidazoles. Acid Sensitive Suicide Inhibitors of The Proton Transport System in The Parietal Cell", Biochemical and Biophysical Research Communications Vol 128, No. 1, 16. April 1985, S. 477 - 484

EP 0 122 815 A1

J.-P. Dechesne et al.: "Étude des Conditions d'Application des Enrobages Gastrorésistants Entérosolubles à Base d'EUDRAGIT L 30 D", J.Pharm.Belg., 1982, 37, 4, S. 273-282, mit deutscher Übersetzung,

T.Lind et al.: "Effect of omeprazole - a gastric proton pump inhibitor - on pentagastrin stimulated acid secretion in man", Gut, 1983, 24, S. 270-276, DE 31 51 196 A 1

Pharmazeutische Technologie, Herausgegeben von H.Sucker, P.Fuchs und P.Speiser, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1978, 7. Kapitel, S. 793. (in der mündlichen Verhandlung überreicht) und

The Production of Pharmaceuticals (1st volume), Basic Course of Drug Development XI", 1971, Seiten 185 bis 261 (Kyosuke Tsuda und Hisashi Nogami) (in englischer Übersetzung - gemäß Deckblatt + Seiten 1 bis 57).

Die Klägerin II macht darüber hinaus die mangelnde Ausführbarkeit des Streitpatents 1 geltend, soweit das Kernmaterial Talkum als alkalisch reagierende Verbindung enthält, und verweist hierzu auf ihre Anlage NiK 4 zum Klageschriftsatz vom 10. Juni 1999 sowie auf die Angaben im Beispiel 1 des Streitpatents 1.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 0 247 983 und das europäische Patent 0 496 437 jeweils mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundes-

republik Deutschland und das deutsche Patent DD 273 197 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte hat mit Schriftsatz vom 17. März 2000 und in der mündlichen Verhandlung erklärt, daß sie die Streitpatente 1 bis 3 nur noch in eingeschränktem Umfang verteidige. Der verteidigte Patentanspruch 1 des **Streitpatents 1** hat folgenden Wortlaut:

"1. Orales, pharmazeutisches Präparat, das gegen Verfärbung stabil ist und Omeprazol als das aktive Ingrediens enthält, dadurch gekennzeichnet, daß es aus Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten, welches Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung enthält, und aus einer oder mehreren inert reagierenden Basisüberzugsschichten auf diesem Kernmaterial aus polymeren, wasserlöslichen, filmbildenden Verbindungen, die gegebenenfalls pH-puffernde, alkalische Verbindungen enthalten, zwischen dem alkalisch reagierenden Kern und einer äußeren Schicht, die ein enterischer Überzug ist, zusammengesetzt ist."

Daran schließen sich Patentansprüche 2 bis 8 an.

Patentanspruch 1 des **Streitpatents 2** in der verteidigten Fassung lautet:

"1. Verwendung eines Grundüberzugs, der eine oder mehrere inert reagierende Grundüberzugsschichten aus polymeren, wasserlöslichen Filmbildner-Verbindungen, gegebenenfalls enthaltend alkalische pH-Puffer-Verbindungen enthält, um eine Stabilität gegenüber einer Verfärbung in einer oralen pharmazeutischen Formulierung zu erhalten, umfassend einen alkalisch reagierenden Kern, enthaltend als aktive Komponente Omeprazol, zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung, und einen enterischen Überzug, zwischen welchem und dem

alkalischen Kern der Grundüberzug angeordnet ist, welches Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten vorliegt, und welche orale pharmazeutische Formulierung auch gegenüber dem Lösen in sauren Medien beständig ist, sich in neutralen bis alkalischen Medien rasch löst und bei langfristiger Lagerung stabil ist.“

Daran schließen sich Patentansprüche 2 bis 7 an.

Patentanspruch 1 des **Streitpatents 3** lautet in der verteidigten Fassung:

"1. Verfahren zur Herstellung eines Omeprazol als Wirkstoff enthaltenden oralen pharmazeutischen Präparates, gekennzeichnet dadurch daß man Kerne, die Omeprazol zusammen mit wenigstens einer alkalisch reagierenden Verbindung enthalten, mit einer oder mehreren inerten Zwischenüberzugsschichten aus polymeren, wasserlöslichen filmbildenden Verbindungen sowie gegebenenfalls pH-puffernden alkalischen Verbindungen überzieht und sodann mit einem Darmüberzug versieht.“

Es schließen sich Patentansprüche 2 bis 8 an.

Wegen des Wortlauts der jeweils auf Patentanspruch 1 zurückbezogenen Patentansprüche der Streitpatente 1 bis 3 wird auf die Anlage zum Schriftsatz der Beklagten vom 17. März 2000 verwiesen."

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen, soweit sie sich gegen die Streitpatente in den verteidigten Fassungen richten.

Sie tritt dem Vorbringen der Klägerinnen entgegen und hält die Streitpatente unter Hinweis auf die Anlagen B 1 bis 24 für patentfähig. Im wesentlichen stützt sie sich auf

Arzneimittel Fortschritte 1972 bis 1985 (1987), Kap. 13

"Ulku­therapeutika", S. 976, 977,

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. Aufl. 1976, Kap. 2

"Tablet Coating", S. 359-386,

Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ausg. 1986, S. 51,52, 141-144 und 214, 216,

Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ausg. 1994, S. 91-93,

GB-PS 1 589 982,

US-PS 4 370 313,

"Hydroxypropyl Methylcellulose TC-5", Shin Etsu Chemical Co. Ltd. Japan 1975,

Technical Bulletin der Shin Etsu Chemical Co. Ltd. vom Juli 1978 und

Technische Information No. H-17 vom März 1975 und

DE 32 33 764 A1.

Entscheidungsgründe:

Die zulässigen Klagen erweisen sich als begründet.

Die Streitpatente sind bereits in dem Umfang für nichtig zu erklären, in dem sie nicht mehr verteidigt werden. Die insoweit erklärte Beschränkung der Beklagten hält sich im Rahmen der ursprünglichen Offenbarungen und der jeweils erteilten Patente und erweitert weder den Gegenstand noch den Schutzbereich der Streitpatente.

Im Rahmen der beschränkten Verteidigung steht den europäischen Patenten 0 247 983 und 0 496 437 der Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit (Art II § 6 Abs 1 Nr 1 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit a iVm Art 54, 56 EPÜ) jedoch ebenso entgegen wie dem deutschen Patent DD 237 197 (§§ 22 Abs 1, 21 Abs 1 Nr 1 PatG iVm §§ 4 Abs 1, 5 Satz 2 ErstrG, § 5 PatG-DDR 1983). Dabei richtet sich die materielle Prüfung eines DD-Patents nach § 5 ErstrG iVm Anlage I Kap. III Sachgebiet E Abschnitt II Nr. 1 § 3 Abs 1 Einigungsvertrag weiterhin nach den Bestimmungen des Patentgesetzes der DDR vom 27. Oktober 1983, die zum Zeitpunkt der Anmeldung des Streitpatents gegolten haben (Benkard, PatG, 9. Aufl., § 3, Rdnr. 3; Schulte, PatG, 5. Aufl., ErstrG, Anhang 2b, Fußnote 9; BPatGE 34, 160).

Ob den Streitpatenten der von der Nichtigkeitsklägerin II zusätzlich geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der fehlenden Ausführbarkeit entgegensteht, kann offen bleiben.

I.

1) Das **Streitpatent 1** betrifft eine Arzneizubereitung zur oralen Anwendung, die Omeprazol enthält, und ein Verfahren zu deren Herstellung, wobei Omeprazol in sauer reagierenden und neutralen Medien zur Umwandlung (Degradation) neigt. In sauer reagierenden Verbindungen wird die Umwandlung des Wirkstoffs

katalysiert, während er in alkalisch reagierenden Verbindungen stabilisiert wird. Eine orale Dosisform von Omeprazol muß daher vor dem Kontakt mit der sauer reagierenden Magensäure geschützt werden, um den Dünndarm ohne Degradation zu erreichen. Darüber hinaus müssen die Omeprazol enthaltenden Kerne auch alkalisch reagierende Inhaltsstoffe enthalten, damit sich die Lagerstabilität auch gegenüber Feuchtigkeit verbessert.

a) Die im Stand der Technik dazu vorgeschlagenen enterischen Überzugsschichten (Streitpatent 1 S. 3 Z 5 bis S. 4 Z 20) haben sich entweder nicht bewährt oder kommen aus anderen Gründen für ein Omeprazol enthaltendes Präparat nicht in Betracht.

b) Aufgabe des Streitpatents ist es, eine enterisch überzogene Dosisform von Omeprazol vorzusehen, die gegen Verfärbung stabil und gegen Auflösung in sauren Medien resistent ist, sich in neutralen bis alkalischen Medien rasch auflöst und eine gute Stabilität während einer Langzeitlagerung aufweist.

c) Zur Lösung beschreibt Patentanspruch 1 in der geltenden Fassung

ein orales pharmazeutisches Präparat,

1. das gegen Verfärbung stabil ist und
2. Omeprazol als das aktive Ingrediens enthält und zusammengesetzt ist
3. aus Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten,
 - 3.1. das Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung enthält,
4. und aus einer oder mehreren inert reagierenden Basisüberzugsschichten auf diesem Kernmaterial aus
 - 4.1. polymeren, wasserlöslichen, filmbildenden Verbindungen
 - 4.1.1. die gegebenenfalls pH-puffernde alkalische Verbindungen enthalten,
 - 4.2. zwischen dem alkalisch reagierenden Kern und einer äußeren Schicht,

5. die ein enterischer Überzug ist.

2) Das **Streitpatent 2** betrifft eine neue pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verwendung, die Omeprazol enthält, und gegenüber einer Verfärbung stabil ist, und ein Verfahren zu deren Herstellung.

a) Auch hier müssen die Vorgaben, die Omeprazol im Hinblick auf Stabilität und Auflösungsverhalten in sauren oder alkalischen Medien an eine orale Darreichungsform stellt, berücksichtigt werden (s Streitpatent S 2 Z 5 bis S. 3 Z 14).

b) Aufgabe des Streitpatents ist es daher, eine enterisch überzogene Dosierungsform von Omeprazol vorzusehen, die gegenüber einer Verfärbung stabil sowie gegenüber einem Lösen in sauren Medien beständig ist, die sich rasch in neutralen bis alkalischen Medien löst und die eine gute Stabilität bei langfristiger Lagerung aufweist.

c) Zur Lösung beschreibt Patentanspruch 1 nach der geltenden Fassung

die Verwendung eines Grundüberzugs,

1. der eine oder mehrere inert reagierende Grundüberzugsschichten, enthält

1.1. aus polymeren, wasserlöslichen Filmbildner-Verbindungen

1.1.1. die gegebenenfalls alkalische pH-Puffer-Verbindungen enthalten, um eine Stabilität gegenüber einer Verfärbung in einer oralen pharmazeutischen Formulierung zu erhalten,

1.2. einen alkalisch reagierenden Kern,

1.2.1. der als aktive Komponente Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung enthält,

1.2.2. wobei das Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten vorliegt,

1.3. und einen enterischen Überzug umfaßt,

1.3.1. zwischen dem und dem alkalischen Kern der Grundüberzug angeordnet ist.

2. wobei die orale pharmazeutische Formulierung auch gegenüber dem Lösen in sauren Medien beständig ist, sich in neutralen bis alkalischen Medien rasch löst und bei langfristiger Lagerung stabil ist,

3) Das **Streitpatent 3** betrifft ein Verfahren zur Herstellung omeprazolhaltiger oraler pharmazeutischer Präparate, bei dem Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung oder ein Alkalisalz von Omeprazol enthaltende Kerne zunächst mit wenigstens einem inerten Zwischenüberzug und schließlich mit einem Darmüberzug versehen werden.

a) Auch hierbei sind die besonderen Anforderungen, die Omeprazol an die orale Darreichungsform stellt, zu beachten (s Streitpatent S. 4 Z 9 bis S. 8 Z 6).

b) Aufgabe des Streitpatents ist die Herstellung neuer Omeprazol enthaltender beständiger pharmazeutischer Präparate für orale Verwendung.

c) Zur Lösung beschreibt Patentanspruch 1 gemäß der geltenden Fassung ein Verfahren zur Herstellung eines oralen pharmazeutischen Präparates,

1. das Omeprazol enthält,
2. wobei man Kerne,
 - 2.1. die Omeprazol zusammen mit wenigstens einer alkalisch reagierenden Verbindung enthalten,
3. mit einer oder mehreren inerten Zwischenüberzugsschichten
 - 3.1. aus polymeren, wasserlöslichen, filmbildenden Verbindungen
 - 3.2. sowie gegebenenfalls pH-puffernden alkalischen Verbindungen überzieht
4. und sodann mit einem Darmüberzug versieht.

II.

1) Streitpatent 1

Ob das orale pharmazeutische Präparat nach dem verteidigten Patentanspruch 1 neu ist, kann dahinstehen, da seine Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Als nächstgelegener Stand der Technik sind orale pharmazeutische Präparate anzusehen, die Omeprazol als das aktive Ingrediens enthalten, wobei das Omeprazol in einem Kernmaterial in Form kleiner Kügelchen oder Tabletten vorliegt, welches mit einem enterischen Überzug als äußerer Schicht versehen ist. Derartige Präparate mit den Merkmalen 2., 3. und 5. gemäß der Merkmalsanalyse unter I. 1) c) sind unstreitig aus der europäischen Patentanmeldung 0 124 495 der Beklagten sowie aus der Literaturstelle Pilbrant et al aaO bekannt (vgl Beispiel 12 bzw S 114/5 unter "solid dosage forms").

Das Merkmal 3.1 und die Merkmalsgruppe 4 sind für diese Präparate nicht vorbeschrieben. Nach der europäischen Patentanmeldung liegt das Omeprazol nicht zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung vor, sondern als Omeprazol-Salz (wobei nach Beispiel 12 die alkalisch reagierende Verbindung Magnesiumstearat zusätzlich enthalten sein kann) und das Abmischen eines aus Omeprazolsalz, Lactose und Methylcellulose gebildeten Granulates mit (vernetztem) Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat kann nicht mit dem Aufbringen einer Basisüberzugsschicht auf das Kernmaterial gleichgesetzt werden. In der Literaturstelle Pilbrant wird bezüglich weiterer Bestandteile des Kernmaterials und einer Basisüberzugsschicht zwischen Kernmaterial und dem enterischen Überzug nichts ausgesagt.

Diese bekannten Omeprazol-Präparate lösen nicht die dem Streitpatent 1 zugrundeliegende Aufgabe. Die nach der Lehre der europäischen Patentanmeldung mit einer enterischen Beschichtung versehenen Omeprazol-Salze weisen gemäß

den Beispielen IV und V in Tabelle 5 der Streitpatentschrift 1 (S 22 der T2-Schrift) entweder völlig ungenügende Säurebeständigkeit auf (Beispiel IV mit Omeprazol-Natriumsalz im Kernmaterial vgl S 20 iVm S 23 Abs 4) oder verfärben sich bereits während des enterischen Überzugsverfahrens (Beispiel V mit Omeprazol-Magnesiumsalz im Kernmaterial vgl S 21 iVm S 22 le Abs u S 23 Abs 2). Die unstreitig aus der Literaturstelle Pilbrant abzuleitenden enterisch beschichteten Präparate mit Omeprazol in einem nicht alkalisch eingestellten Kernmaterial zeigen eine starke Tendenz zur Verfärbung (Beispiel 1 auf S 9 bis 11 der T2-Schrift, insbes Tabelle 3, Kernmaterial 1 u Überzugsschicht I iVm Tabelle 1, Formulierung Nr. 1 u Tabelle 2, Formulierung Nr. I).

Diese nachteiligen Eigenschaften der enterisch beschichteten Omeprazol-Präparate nach dem Stand der Technik sind zwar in den beiden Entgegenhaltungen nicht erwähnt. Sie erschließen sich aber dem Fachmann, einem Pharmazeuten oder Diplomchemiker mit Hochschulstudium und mehrjähriger Berufserfahrung in der galenischen Formulierung von Arzneimitteln, zwangsläufig und unmittelbar bei der unerläßlichen und routinemäßig durchzuführenden Überprüfung von Aussehen und Magensaftresistenz der bekannten Omeprazol-Präparate. Für jedes der beiden Präparate stellt sich somit dem Fachmann die Aufgabe, eine noch nicht zufriedenstellende Stabilität, die sich in einer Verfärbung und/oder ungenügender Säurestabilität auswirkt und deren Ursachen aber nicht näher bekannt sind, weiter zu verbessern.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird er ua die hinlänglich bekannte galenische Erkenntnis zu berücksichtigen haben, daß eine nicht reaktionsfähige Trennschicht zB aus Hydroxypropylmethylcellulose zwischen Kernmaterial und enterischer Beschichtung dann zur Verbesserung der Stabilität beitragen kann, wenn Wechselwirkungen zwischen Bestandteilen des Kerns und der enterischen Schicht zu befürchten sind (vgl Broschüre Hydroxypropyl Methylcellulose TC-5 aaO S 2 unter 3); Coating of Drugs aaO S 2; Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis aaO insbes Z 17 bis 21; europäische Patentanmeldung 0 122 815 S 16 Z 22 bis 25 iVm S 20 Z 17 bis 22; in diesem Zusammenhang ist auch auf die Ausführungen

des fachkundigen Prüfers in den Bescheiden vom 27. Juli 1990, und vom 12. April 1991 jeweils S 3 - BI 163 u 195 der EPA-Erteilungsakte - hinzuweisen).

Von einer nicht reaktionsfähigen Zwischenschicht aus Hydroxypropylmethylcellulose, die eine inert reagierende Basisüberzugsschicht aus einer polymeren, wasserlöslichen, filmbildende Verbindung gemäß den unter I.1) c) mit 4. und 4.1. bezeichneten Merkmalen darstellt, konnte der Fachmann für Omeprazol-Präparate sowohl nach der europäischen Patentanmeldung als auch nach der Literaturstelle Pilbrant eine Verbesserung der Stabilität erwarten: im ersten Fall ist mit einer Herabsetzung der Beeinflussung der carboxylgruppenhaltigen enterischen Beschichtung durch die alkalischen Substanzen im Kernmaterial (iSv Hagers Handbuch aaO) zu rechnen und im zweiten Fall mit einer Schutzwirkung für das bekanntermaßen säureempfindliche Omeprazol gegenüber den sauren Gruppen des enterischen Films (iSd Broschüre Hydroxypropyl Methylcellulose TC-5 aaO u der Literaturstelle Coating of Drugs aaO). Es war somit naheliegend, ein enterisch beschichtetes Omeprazol-Präparat mit einer Basisüberzugsschicht aus einer polymeren, wasserlöslichen, filmbildenden Verbindung zwischen dem Omeprazolhaltigen Kernmaterial und der enterischen äußeren Schicht bereitzustellen.

Die Beklagte hat den Senat nicht davon überzeugen können, daß der Fachmann aufgrund der - im überreichten Diagramm "Auswahlprobleme Trennschicht" (Ni B 13) dargestellten - Hinweise in andere Richtungen die in Rede stehende Trennschicht nicht in Betracht gezogen hätte. Es steht außer Frage, daß im Stand der Technik mehrere Alternativen zu einem inert reagierenden polymeren, wasserlöslichen, filmbildenden Überzugsmaterial beschrieben sind. Die fachmännische Sorgfalt erlaubt es aber nicht, deswegen die Anregungen zur erfolgversprechenden Verwendung einer derartigen Schicht außer acht zu lassen.

Im einzelnen ist zu den im Diagramm aufgezeigten Möglichkeiten festzustellen: Die Alternative "keine Trennschicht" ist nur dann als sachgerechte Lösung anzusehen, wenn sie hinreichend stabile Präparate ermöglicht, was aber - wie ausgeführt - bei Omeprazol(salz) nicht der Fall ist. Eine Trennschicht mit hydrophober

Säure - oder aus sonstigen hydrophobem Material - wird der Fachmann aufgrund der erwünschten raschen Auflösung im Darmbereich nicht bevorzugt berücksichtigen. Unter den wasserlöslichen Trennschichten wird er die sauer reagierenden - also mit Säuregruppen ("Eudragit[®]") oder mit niedermolekularer Säure (deutsche Offenlegungsschrift 32 33 764 Ansprüche 1 u 2) - wegen der möglichen Wechselwirkung mit dem Omeprazol(salz) im Kern erst in zweiter Linie in Betracht ziehen. Zwar wird in der deutschen Offenlegungsschrift 32 33 764 eine überlegene Schutzwirkung einer säurehaltigen Trennschicht gegenüber inert reagierendem wasserlöslichem Material beschreiben (S 10 Z 6 bis 20). Dies bezieht sich aber auf orale Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen (Brückenabs S 6/7), wobei als Inhaltsstoffe lediglich Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat erwähnt sind (S 5 Abs 2, S 11 Abs 3, u Beispiele) und nach den Beispielen die saure Trennschicht (Isolierschicht) auf Gelatinekapseln oder auf mit einer Schellackschicht isolierten Tabletten aufgebracht wird. Durch diese Informationen kann das Naheliegen einer inert reagierenden, wasserlöslichen Trennschicht für enterisch beschichtete Omeprazol-Präparate nicht in Frage gestellt werden.

Auch das in der Merkmalsanalyse mit 3.1 bezeichnete Merkmal - das Vorliegen des Wirkstoffs Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung - kann die erfinderische Tätigkeit des Präparates nach dem verteidigten Patentanspruch 1 nicht begründen. Dabei kann dahinstehen, ob in den Abmischungen von Omeprazol mit Magnesium - oder Calciumstearat gemäß der europäischen Patentanmeldung 0 005 129 (S 9 Z 30 bis 37) bzw von Omeprazolsalz mit Magnesiumstearat gemäß der europäischen Patentanmeldung 0 124 495 (Beispiel 12) dieses Merkmal bereits vorweggenommen ist. Dem Fachmann ist nämlich jedenfalls geläufig, daß Omeprazol säureempfindlich ist (vgl zB Pilbrant aaO S 113 reSp Abs 2), daß die Salze, insbesondere das Natriumsalz, stabiler sind als die neutrale Verbindung (europäische Patentanmeldung 0 124 495 Ansprüche 1 bis 3 iVm S 2 Z 6 bis 37 u S 14) und daß in wässriger Lösung die Zersetzungsgeschwindigkeit mit zunehmender Alkalinität (= steigendem pH-Wert) deutlich abnimmt (Pilbrant aaO S 114 Figur 2). Es ist somit offensichtlich, daß ein

alkalisches Milieu für die Stabilität von Omeprazol vorteilhaft ist, und der Fachmann wird diese Kenntnis bei der Bereitstellung eines Omeprazol-Präparates mit verbesserter Stabilität einbeziehen. Da aber eine alkalische Lösung oder Suspension von Omeprazol ersichtlich nur mit Schwierigkeiten zu einer magensaftresistenten Darreichungsform verarbeitet werden kann, steht für die Ausgestaltung des Kernmaterials als Alternative zu der (nicht mehr verteidigten) Ausführungsform mit Omeprazolsalz nur noch die Abmischung mit einer alkalisch reagierenden Verbindung zur Verfügung. Eine derartige Ausbildung des Kernmaterials bereitet dem Galeniker keine sein handwerkliches Können übersteigende Schwierigkeiten; eine überraschende Verbesserung im Vergleich zu Omeprazol-Salz als Kernmaterial ist weder geltend gemacht noch ersichtlich.

Der Senat kann auch dem Vorbringen der Beklagten nicht folgen, die unter Inanspruchnahme von zwei im Prioritätsjahr des Streitpatents 1 liegenden japanischen Prioritäten eingereichte europäische Patentanmeldung 0 237 200 bestätige die erfinderische Qualität des Merkmals 3.1, weil sie das Abmischen von dem Omeprazol strukturell eng verwandten Wirkstoffen mit basischen anorganischen Magnesium - oder Calciumsalzen im Kernmaterial lehre und zur Patenterteilung geführt habe. Dem Inhalt dieser Patentanmeldung ist nämlich nicht zu entnehmen, in welchem Umfang und aus welchen Gründen sie zur Patenterteilung geführt hat; im übrigen ist keine der für die vorstehenden Überlegungen relevanten Entgegenhaltungen - die europäische Patentanmeldung 0 124 495 (oder ein hierzu korrespondierendes Dokument) und Pilbrant aaO - im Internationalen Recherchebericht (A3-Dokument vom 3. Februar 1988) aufgeführt.

Auch die von der Beklagten angezogene deutsche Offenlegungsschrift 31 51 196 führt nicht von einer Abmischung des Wirkstoffs Omeprazol mit alkalisch reagierenden Verbindungen weg. Dieser Entgegenhaltung liegt das Problem zugrunde, daß der Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure nur in starken Alkalien bioverfügbar, dh ausreichend löslich, bei diesen Bedingungen aber instabil ist (S 5 Abs 2/3). Als Lösung wird eine Verarbeitung des Gemisches von 5-Aminosalicylsäure und basischem Hilfsstoff unter Ausschluß von Wasser vorgeschlagen (An-

spruch 3 iVm S 9 Abs 1). Hieraus kann aber nicht gefolgert werden, daß im Gemisch von säureempfindlichem Omeprazol mit einer alkalischen Verbindung keine (stabilisierende) Wechselwirkung möglich ist, zumal die Herstellung des Kernmaterials nach dem Streitpatent 1 auch über eine Naßvermischung (zB mit der alkalisch reagierenden Verbindung Dinatriumhydrogenphosphat) erfolgen kann (vgl S 12 oben der T2-Schrift) und dem Galeniker die Möglichkeit der Diffusion von Wasser durch die enterische Schicht bekannt ist (vgl zB The Theory and Practice of Industrial Pharmacy [B2] aaO S 372 reSp le Abs; The Production of Pharmaceuticals [K13] aaO S 14 vorle Abs).

Das Argument der Beklagten, falls der Fachmann überhaupt das Abmischen des säureempfindlichen Wirkstoffs Omeprazol mit einer alkalisch reagierenden Verbindung im Kernmaterial in Erwägung gezogen hätte, hätte er aufgrund der damit bereits erzielten Stabilität keine Veranlassung zum Aufbringen einer inert reagierenden Basisüberzugsschicht gemäß den Merkmalen 4. und 4.1. gehabt, kann sich der Senat nicht zu eigen machen. Die sich in einer Verfärbung äußernde mangelnde Stabilität eines derartigen, aus dem Stand der Technik nahegelegten Präparates ohne Trennschicht hätte sich nämlich (wenn nicht unmittelbar, so spätestens) in zur Qualitätsüberwachung unerlässlichen Routineprüfungen bemerkbar machen müssen (vgl hierzu Tab 1, Formulierungen Nr. 2 bis 7, Tab 2, Überzugsformulierung Nr. I und Tab 3, Überzugsschicht 1 und Kernmaterial 2 bis 7 mit Erläuterungen auf S 9 bis 11 der T2-Streitpatentschrift), und von einer inert reagierenden Trennschicht konnte - wie für Omeprazol-Salz im Kernmaterial - eine Herabsetzung der Wechselwirkung mit den sauren Gruppen der enterischen Schicht erwartet werden.

Durch die von der Beklagten geltend gemachten sog Beweisanzeichen wird das Naheliegen des Omeprazol-Präparates gemäß Anspruch 1 des Streitpatents nach Auffassung des Senates nicht in Frage gestellt. Der umfangreiche dem Senat vorliegende Stand der Technik ist auf das Bemühen aller Beteiligten zurückzuführen, vorgetragene Sachverhalte und Zusammenhänge druckschriftlich zu belegen. Zur Begründung der fehlenden erfinderischen Tätigkeit sind jedoch - wie vorstehend

geschehen - lediglich die europäische Patentanmeldung 0 124 495 und die Literaturstelle Pilbrant sowie das auch druckschriftlich belegbare Fachwissen des Galenikers heranzuziehen. Der Zeitraum von rund 8 Jahren zwischen der Priorität des "Omeprazol-Grundpatents" (europäisches Patent 0 005 129, vgl die entgegengehaltene Patentanmeldung) und der Priorität des Streitpatents erscheint dem Senat nicht ungewöhnlich lang, zumal das Grundpatent zahlreiche Wirkstoffe neben Omeprazol umfasst, die vorliegend wesentlichen Erkenntnisse über die bessere Stabilität im alkalischen Bereich in der europäischen Patentanmeldung 0 124 495 und der Literaturstelle Pilbrant aaO erst in den Jahren 1984 und 1985 veröffentlicht worden sind und Wettbewerber keine Veranlassung hatten, eine geeignete galenische Darreichungsform für einen vom Grundpatent (noch bis 1999) geschützten Wirkstoff zu entwickeln. Der besondere wirtschaftliche Erfolg und die Markteinführung von Omeprazol-Präparaten durch mehrere Wettbewerber erklären sich zwanglos aus der unbestritten ungewöhnlich guten Wirkung des Wirkstoffs selbst.

Der verteidigte Patentanspruch 1 des Streitpatents 1 kann nach alledem mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand haben.

Für die Gegenstände der Unteransprüche ist ein eigenständiger erfinderischer Gehalt weder geltend gemacht worden noch ersichtlich; die Unteransprüche fallen daher mit Anspruch 1 der Nichtigkeit anheim.

2) Streitpatent 2

Der verteidigte Anspruch 1 von Streitpatent 2 betrifft unstreitig den lediglich als Verwendungsanspruch formulierten technischen Sachverhalt gemäß verteidigtem Anspruch 1 des Streitpatents 1.

Die in der Merkmalsanalyse unter I.2)c) mit 1.2., 1.2.2. und 1.3. bezeichneten Merkmale sind aus der europäischen Patentanmeldung 0 124 495 bekannt, wie für

die Merkmale 2., 3., und 5. des verteidigten Anspruchs 1 von Streitpatent 1 unter II. 1) ausgeführt.

Die Merkmale 1., 1.1. und 1.2.1. ergeben sich sinngemäß aus den unter II. 1) für die dort mit 3.1., 4. und 4.1. bezeichneten Merkmale genannten Gründen in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik. Die in der Merkmalsanalyse unter 1.1.1. und 1.2. aufgeführten Angaben betreffen sich aus der Formulierung des Präparates zwangsläufig ergebende Wirkungen sowie eine lediglich fakultative Maßnahme, die bei der Beurteilung der Patentfähigkeit außer Betracht bleibt und von der auch kein Beitrag zu einer erfinderischen Tätigkeit erkennbar ist.

Somit ist der verteidigte Anspruch 1 des Streitpatents 2 mangels erfinderischer Tätigkeit ebenfalls nicht rechtsbeständig.

Die Unteransprüche des Streitpatents 2 können keinen Bestand haben, da für ihre Gegenstände ein eigenständiger erfinderischer Gehalt nicht geltend gemacht wurde und für den Senat auch nicht ersichtlich ist.

3) Streitpatent 3

Es kann dahinstehen, ob der Gegenstand dieses Streitpatents im Sinne von § 5 Abs 1 PatG DDR 1983, das für die Beurteilung der Patentfähigkeit für Patente mit Anmeldedatum zwischen dem 1. Januar 1984 und dem 30. Juni 1990 gemäß § 5 ErstrG iVm Anlage I Kap. III Sachgebiet E Abschnitt II Nr. 1 § 3 Abs 1 Einigungsvertrag heranzuziehen ist, neu, industriell anwendbar und technisch fortschrittlich ist. Zumindest beruht die Lösung des Patentanspruchs 1 nicht auf erfinderischer Tätigkeit gemäß Absatz 5 dieser Vorschrift, weil sie offensichtlich aus dem bekannten Stand der Technik herleitbar gewesen ist. Der Senat folgt dabei der in Rechtsprechung und Schrifttum überwiegend vertretenen Auffassung, daß sich die Patentfähigkeit nach dem zum jeweiligen Anmeldezeitpunkt geltenden Recht beurteilt (Busse, aaO, Einl Rdnr. 30; Vorb. § 1, Rdnr 6 mwN). Mit

Ausnahme des hier nicht relevanten Kriteriums des technischen Fortschritts ergibt sich aus der Anwendbarkeit des Patentgesetzes der DDR 1983 keine Abweichung zu den im Nichtigkeitsverfahren geltenden Kriterien der Patentfähigkeit. Insbesondere zwischen dem in § 5 Abs 5 PatG DDR 1983 verwendeten Begriff der "erfinderischen Leistung" und der nach § 4 Abs 1 PatG zu berücksichtigenden "erfinderischen Tätigkeit" bestehen keinerlei sachliche Unterschiede (BPatGE 33, 243ff).

Der verteidigte Anspruch 1 dieses Streitpatents betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines Präparates mit den Merkmalen nach dem verteidigten Anspruch 1 des Streitpatents. Ihm liegt somit ebenfalls unstreitig ein dem unter II. 1. abgehandelten völlig vergleichbarer technischer Sachverhalt zugrunde.

Die Merkmale 1., 2. und 4. gemäß der Merkmalsanalyse unter I. 3) c) sind aus der europäischen Patentanmeldung 0 124 495 bekannt, wie unter II. 1) für die dort 2., 3., und 5. benannten Merkmale ausgeführt.

Die Merkmale 2.1., 3. und 3.1. ergeben sich in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik unter Berücksichtigung des Fachwissens des hier als Fachmann zuständigen Galenikers. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird hierzu auf die Ausführungen zu den Merkmalen 3.1., 4. und 4.1. der Merkmalsanalyse des verteidigten Anspruchs 1 von Streitpatent 1 unter II. 1) verwiesen, die sinngemäß auf die Merkmale 2.1., 3. und 3.1. des Verfahrens nach Streitpatent 3 im verteidigten Umfang übertragbar sind.

Der verteidigte Anspruch 1 des Streitpatents 3 ist daher wegen fehlender erfinderischer Tätigkeit für nichtig zu erklären. Die Unteransprüche müssen sein Schicksal teilen, da für deren Gegenstände weder geltend gemacht wurde noch erkennbar ist, daß sie einen eigenständigen Beitrag zur erfinderischen Tätigkeit liefern.

Die Kostenentscheidung folgt aus § 84 Abs 2 PatG iVm § 91 Abs 1 ZPO.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergibt sich aus § 99 Abs 1 PatG iVm § 709 ZPO.

Grüttemann

Dr. Rupprecht

Dr. Jordan

Dr. Wagner

Richterin Sredl
befindet sich im
Urlaub und ist
verhindert zu
unterschreiben

Grüttemann

S/Na