



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
3. Juli 2008

3 Ni 45/06 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 0 475 160

(DE 591 07 402)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 3. Juli 2008 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer sowie des Richter Engels, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster und der Richterin Dipl.-Chem. Zettler

für Recht erkannt:

1. Die Klage wird abgewiesen.
2. Die Klägerin trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des vollstreckbaren Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 23. August 1991 angemeldeten, mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 475 160 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 591 07 402 geführt wird. Das Streitpatent betrifft ein "Präparat zur Wirkstoffapplikation in Kleinsttröpfchenform" und umfasst 30 Patentansprüche. Die unabhängigen, nicht rückbezogenen Patentansprüche 1 und 11 gemäß EP 0 475 160 B2 lauten unter Korrektur von offensichtlichen Schreibfehlern:

1. Verwendung eines Präparats zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren in Form von mit einer membranartigen Hülle aus einer oder wenigen Lagen amphiphiler Mole-

küle bzw. mit einer amphiphilen Trägersubstanz versehenen Flüssigkeitströpfchen,

dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat einen Gehalt einer randaktiven Substanz aufweist, der bis zu 99 Mol.-% des Gehaltes dieser Substanz entspricht, durch den der Solubilisierungspunkt der Tröpfchen erreicht wird, wobei der Gehalt dem am Solubilisierungspunkt liegenden Gehalt so nahe kommt, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen.

11. Verfahren zur Herstellung eines Präparats zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren in Form von mit einer membranartigen Hülle aus einer oder wenigen Lagen amphiphiler Moleküle bzw. mit einer amphiphilen Trägersubstanz versehenen, Flüssigkeitströpfchen,

dadurch gekennzeichnet, dass man den Gehalt an randaktiver Substanz bestimmt, bei dem die Tröpfchen solubilisiert werden und dem Präparat einen diesem Gehalt so nahekommenden Gehalt an randaktiver Substanz zusetzt, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen.

Die Patentansprüche 2 bis 10 und 12 bis 14 betreffen besondere Ausgestaltungen der Verwendung nach Patentanspruch 1 bzw. des Verfahrens nach Patentanspruch 11.

Die Klägerin greift das Patent im Umfang der Patentansprüche 1 bis 14 an und stützt sich auf die Druckschriften:

K1: EP 0 475 160 B2 (Streitpatentschrift)

K2: Merkmalsgliederung Anspruch 1

K3: Merkmalsgliederung Anspruch 11

- K4: G. Cevc e.a., Biochimica et Biophysica Acta 1564 (2002), S. 21 - 30
- K5: Prioritätsdokument DE 40 26 833
- K6: Prioritätsdokument DE 40 26 834
- K7: EP 0 102 324 A2
- K8: A. Gesztes and M. Mezei, ANESTH ANALG; 67 (1988), S. 1079-81
- K9: US 4 937 078
- K10: M. Foldvari e.a., J. Microencapsulation, Vol. 7, No. 4 (1990), S. 479-489
- K11: Entscheidung der Beschwerdekammer T 0988/98 vom 5. Juni 2002
- K12: Prof. Dr. B. W. Müller, Sachverständigengutachten vom 12. Dezember 2007 zum parallelen Verletzungsverfahren vor dem OLG Düsseldorf
- K13: Prof. Dr. B. W. Müller, Begleitschreiben zum Gutachten vom 14. Februar 2008
- K14: G. Cevc e.a., Langmuir, 19 (2003), S. 10753-10763
- K15: G. Cevc, G. Blume, Biochimica et Biophysica Acta 1104 (1992), S. 226-232
- K16: US 3 993 754.

Die Klägerin macht geltend, dass der Gegenstand der im Streitpatent offenbarten Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbart sei, dass ein Fachmann ihn ausführen könne. Es fehle nämlich zum Einen an der Nacharbeitbarkeit, da die Offenbarung im Streitpatent dem Fachmann keine wiederholbare und nachvollziehbare Lehre vermittele, wie er die maximale Permeationsfähigkeit bei ausreichender Stabilität bestimmen könne. Zum Anderen sei die Ausführbarkeit der Erfindung auch deshalb nicht gegeben, weil die Permeation intakter, mit Wirkstoff beladener Vesikel durch biologische Permeationsbarrieren sich nicht im beanspruchten Umfang und mit den im Streitpatent angegebenen Mitteln nachweisen lasse. Darüber

hinaus seien die Gegenstände der angegriffenen Patentansprüche auch nicht patentfähig, da sie weder neu seien noch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 475 160 im Umfang der Patentansprüche 1 bis 14 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen. Hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit der Maßgabe, dass das Merkmal "Permeabilitätsbarrieren" in allen angegriffenen Ansprüchen durch das Merkmal "Haut" ersetzt wird.

Sie tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und nimmt Bezug auf folgende Unterlagen:

- Anlage 1: Aufbau der Haut mit stratum corneum
- Anlage 2: Schematische Darstellung einer sphärischen Mizelle
- Anlage 3: Schematische Darstellung von Liposomen
- Anlage 4: G. Cevc, Drug delivery across the skin, Exp Opin. Invest. Drugs (1997) 6(12), S. 1887 bis 1937
- Anlage 5: Merkmalsgliederung Patentanspruch 1
- Anlage 6: Eingabe an das EPA vom 20. März 1995 im Prüfungsverfahren
- Anlage 7: G. Cevc e. a., Biochimica et Biophysica Acta, 1564 (2002), S. 21-30
- Anlage 8: Dr. U. Vierl, IDEA AG, Expert Statement, Penetration Experiments with DOLAUT® Vesicles
- Anlage 9: J. Guo e. a., Drug Delivery, 7 (2000), S. 113-116

- Anlage 10: Anlagenkonvolut zum Transport von ultradeformierbaren Vesikeln durch die Haut
- Anlage 11: Anlagenkonvolut zum Begriff "randaktiv (englisch: edge-active)"
- Anlage 12: Anlagenkonvolut zur experimentellen Bestimmung des Solubilisierungspunktes
- Anlage 13: J. A. Bouwstra e. a., Progress in Lipid Research, 42 (2003), S. 1 - 36
- Anlage 14: G. Cevc e. a., Functional characterisation of novel analgesic product based on self-regulating drug carriers, International Journal of Pharmaceutics, 2008, Article in Press.

Die Beklagte macht geltend, dass sowohl Nacharbeitbarkeit als auch Ausführbarkeit der Gegenstände der angegriffenen Patentansprüche gegeben sei, und die Gegenstände dieser Patentansprüche auch patentfähig seien.

Hinsichtlich des weiteren Vorbringens der Parteien und des Wortlauts der weiteren Patentansprüche wird auf den Akteninhalt verwiesen.

Entscheidungsgründe

I.

Die Klage ist zulässig, aber unbegründet. Die geltend gemachten Nichtigkeitsgründe fehlender Ausführbarkeit und fehlender Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 und Nr. 3 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. a und lit. b EPÜ) sind nicht begründet, so dass die Klage abzuweisen war.

1. Das Streitpatent betrifft die Verwendung von Präparaten zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren in Form von mit einer membranartigen Hülle aus einer oder wenigen Lagen amphiphiler Moleküle bzw. mit einer amphi-

philen Trägersubstanz versehenen Flüssigkeitströpfchen, und ein Verfahren zur Herstellung solcher Präparate (EP 475 160 B2 S. 2 [0001]).

Die Anwendung von Wirkstoffen wird häufig durch Barrieren eingeschränkt, die zu wenig durchlässig für diese Wirkstoffe sind. Bedingt durch die Undurchdringlichkeit der Haut müssen die meisten gängigen Therapeutika entweder peroral oder parenteral verabreicht werden. Intrapulmonale und intranasale Anwendungen, Rektalzäpfchen, die Applikation von Schleimhautgelen und ocularen Präparaten usw. lassen sich nur an bestimmten Stellen und nicht mit allen Wirkstoffen realisieren. Das Einbringen von Wirkstoffen in das pflanzliche Gewebe unterliegt aufgrund der kuticulären Wachsschichten noch stärkeren Beschränkungen. Bestrebungen, die Hautdurchlässigkeit durch geeignete Maßnahmen zu beeinflussen, sind vielfach besprochen worden, wie z. B. die Jetinjektion, der Einsatz von elektrischen Feldern oder die Verwendung von chemischen Additiven, wie Lösungsmitteln oder Tensiden. Der theoretisch diskutierte perkutane Einsatz von Trägern auf Lipidbasis, den Liposomen, zielte hauptsächlich auf die Beeinflussung der Wirkstoffkinetik. Die bisherigen Präparate für perkutane Applikation wurden zumeist occlusiv angewandt. Solche Präparate enthielten ausschließlich kleine oder lipophile Wirkstoffe, sowie hautfluidisierende Additiva. Liposomenhaltige Präparate weisen jedoch den Nachteil einer unzureichenden Permeationsfähigkeit für den Transport von Wirkstoffen durch Permeationsbarrieren auf (EP 475 160 B2, S. 2 und 3 Abs. [0002, 0004, 0006, 0007, 0008]).

2. Davon ausgehend liegt dem Streitpatent die Aufgabe zugrunde, die Verwendung von Präparaten für verschiedenste Wirkstoffe und andere Substanzen anzugeben, die deren schnellen und wirksamen Transport durch Barrieren und Konstriktionen gestatten, bzw. die Verwendung von Präparaten zum Wirkstofftransport durch menschliche, tierische und pflanzliche Hautschichten bereitzustellen, die eine verbesserte Verfügbarkeit des Wirkstoffes am Wirkungsort ergeben, sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher Präparate anzugeben (EP 475 160 B2, S. 3 Abs. [0013, 0014, 0016]).

3. Die Aufgabe wird gemäß Streitpatentschrift durch die Verwendung eines Präparats zum Transport von Wirkstoffen nach Patentanspruch 1 und durch das Verfahren zur Herstellung eines Präparats zum Transport von Wirkstoffen nach Patentanspruch 11 mit folgenden Merkmalen gelöst:

Patentanspruch 1:

1. Verwendung eines Präparats zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren
2. in Form von Flüssigkeitströpfchen, welche mit einer membranartigen Hülle aus einer oder wenigen Lagen amphiphiler Moleküle bzw. mit einer amphiphilen Trägersubstanz versehen sind, wobei
3. das Präparat einen Gehalt einer randaktiven Substanz aufweist,
 - a) der bis zu 99 Mol.-% des Gehaltes dieser Substanz entspricht, durch den der Solubilisierungspunkt der Tröpfchen erreicht wird,
 - b) wobei der Gehalt dem am Solubilisierungspunkt liegenden Gehalt so nahe kommt, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen.

Patentanspruch 11:

1. Verfahren zur Herstellung eines Präparats zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren in Form von mit einer membranartigen Hülle aus einer oder wenigen Lagen amphiphiler Moleküle bzw. mit einer amphiphilen Trägersubstanz versehenen Flüssigkeitströpfchen, wobei
2. man den Gehalt an randaktiver Substanz bestimmt, bei dem die Tröpfchen solubilisiert werden und dem Präparat einen diesem Gehalt so nahekommenden Gehalt an randaktiver Sub-

stanz zusetzt, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen.

4. Zuständiger Fachmann ist ein Biophysiker, Physikochemiker oder Pharmazeut mit langjähriger Erfahrung in der Entwicklung von galenischen Zubereitungen für nichtinvasive Wirkstoffapplikationen in Form von Assoziationskolloiden, Mikroemulsionen und Nanoteilchen (vgl. Gutachten K12, S. 1).

II.

1. Die von der Beklagten verteidigten unveränderten Ansprüche 1 bis 14 der Streitpatentschrift EP 0 475 160 B2 (K1) sind aus der EP 0 475 160 B1 und den ursprünglich beim EPA eingereichten Unterlagen ableitbar (Ansprüche 1 bis 14 aus den erteilten Ansprüchen 1 bis 14 bzw. aus den ursprünglichen Ansprüchen 1 bis 14 i. V. m. S. 6 le. Abs. bis S. 7 Abs. 1 der Erstunterlagen).

2. Die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 11 sind ausreichend offenbart, d. h. sie sind so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen kann (Art. 138 Abs. 1 lit. b EPÜ).

a.) Soweit die Klägerin sich darauf beruft, dass ein Fachmann die patentgemäß beanspruchte Lehre nicht - oder nicht mit zumutbarem Aufwand nacharbeiten könne, insbesondere, weil er die zur Optimierung erforderlichen Feststellungen nicht treffen könne, teilt der Senat diese Auffassung nicht.

Zur Beurteilung der Frage, ob der Vorwurf der mangelnden Offenbarung der Gegenstände der Patentansprüche 1 und 11 zutrifft, ist der Sinngehalt der Patentansprüche in seiner Gesamtheit und der Beitrag, den die einzelnen Merkmale zum Leistungsergebnis der Erfindung liefern, unter Heranziehung der den Patentanspruch erläuternden Beschreibung und Figuren durch Auslegung zu ermitteln. Dabei stellt die Patentschrift im Hinblick auf die dort gebrauchten Begriffe gleichsam ihr eigenes Lexikon dar (vgl. BGH GRUR 2007, 410 [18] - Kettenradanordnung;

1999, 909 - Spansschraube). Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 betrifft die Verwendung eines Präparates zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren in Form von Flüssigkeitströpfchen. Diese Präparate sind nach den Merkmalen 2 und 3 mit einer membranartigen Hülle aus einer oder wenigen Lagen amphiphiler Moleküle bzw. mit einer amphiphilen Trägersubstanz versehen und weisen einen Gehalt einer randaktiven Substanz auf. Nach den Angaben in der Patentschrift sind unter amphiphilen Molekülen bzw. einer amphiphilen Trägersubstanz Lipide und andere Amphiphile zu verstehen, die fettartige oder fettähnliche Eigenschaften besitzen, vgl. K1 Abs. [0026, 0032]. Eine große Anzahl geeigneter Lipide ist zur Erläuterung in der Streitpatentschrift aufgeführt (Abs. [0032] bis [0040]). Im Gegensatz zur Auffassung der Klägerin ist in der Streitpatentschrift auch ausführlich dargelegt, was unter einer randaktiven Substanz zu verstehen ist. Eine randaktive Substanz ist demnach ein Stoff, der dem Trägersystem die Fähigkeit verleiht, oder diese Fähigkeit erhöht, Ränder, Ausläufer oder relativ stark gekrümmte Flächen zu bilden. Diese Stoffe zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich an den Rändern zwischen den polaren und apolaren Molekülteilen und/oder an den Rändern zwischen den polaren und apolaren Teilen der supramolekularen Aggregate bevorzugt ansammeln und dadurch die freie Energie für die Bildung von Rändern oder stark gekrümmten Flächen herabsetzen. Zu diesen Stoffen gehören dann alle Tenside, viele Lösungsmittel, asymmetrische Moleküle oder Polymere (Streitpatentschrift Abs. [0041]). In den Absätzen [0043] bis [0113] ist dann eine Vielzahl von randaktiven Substanzen aufgelistet.

Nach Merkmal 3a) des Patentanspruchs 1 entspricht der Gehalt an randaktiver Substanz bis zu 99 Mol.-% des Gehalts dieser Substanz, durch den der Solubilisierungspunkt der Tröpfchen erreicht wird. Auch dieser Bezug der Konzentration der randaktiven Substanz auf den Solubilisierungspunkt ist in der Streitpatentschrift ausreichend offenbart. Denn dem Fachmann ist geläufig, was unter dem Solubilisierungspunkt zu verstehen ist. Unter Solubilisation versteht man die Lösungsvermittlung mit Hilfe von grenzflächenaktiven Substanzen. Ein Solubilisierungspunkt kennzeichnet nun ein System, bei dem so viel grenzflächenaktive Substanz (Solubilisator) vorhanden ist, dass eine Substanz in Lösung geht (vgl. Gut-

achten K12, S. 2 Mitte). Es handelt sich nach den Erläuterungen in der Streitpatentschrift um den Punkt oder die Grenze des Verhältnisses von amphiphiler Trägersubstanz zu randaktiver Substanz bzw. des L(ipid)/T(ensid)-Verhältnisses, bei dem die Präparate in Form von einer membranartigen Hülle versehenen Flüssigkeitströpfchen solubilisieren bzw. sich lösen oder Mischmizellen bilden (vgl. z. B. S. 38 Abs. [0174]). Als erstes werden also nach der Lehre der Streitpatentschrift Bedingungen gesucht, unter denen die Trägervesikel (Tröpfchen) durch die Wirkung von randaktiven Substanzen solubilisiert werden. An diesem kritischen Punkt sind die Vesikel maximal deformierbar, aber auch instabil und unfähig wasserlösliche Substanzen zu enthalten und zu übertragen (Streitpatentschrift Abs. [0124] S. 33 Z. 5 bis 8).

Nach Merkmal 3b) des Patentanspruchs 1 kommt bei den zu verwendenden Präparaten (Tröpfchen) der Gehalt an randaktiver Substanz dem am Solubilisierungspunkt liegenden Gehalt so nahe, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen. Durch dieses Merkmal wird zum Ausdruck gebracht, dass die Trägerzusammensetzung bzw. Konzentration an randaktiver Substanz durch die Verringerung der Randaktivität im System so angepasst wird, dass die Vesikel (Tröpfchen) sowohl eine ausreichende Stabilität als auch eine ausreichende Deformierbarkeit und daher zweckmäßige Permeationsfähigkeit aufweisen. Dabei wird unter Stabilität neben dem mechanischen Zusammenhalt auch verstanden, dass sich der Substanz-, insbesondere der Wirkstoffgehalt der Trägerzusammensetzung beim Transport, insbesondere beim Permeationsvorgang, nicht oder nicht wesentlich ändert. Die Position des gesuchten Optimums, d. h. dass die Tröpfchen entsprechend Merkmal 3b) bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen, ist dabei von einer Vielzahl von Randbedingungen abhängig (Abs. [0124] S. 33 Z. 10 bis 16). Die Ermittlung des Optimums wird durch eine große Zahl von Versuchen im Streitpatent veranschaulicht. Dabei werden in Versuchsreihen Vesikel mit unterschiedlichen Lipid/Tensid-Verhältnissen gebildet. Zur Ermittlung der maximalen Permeationsfähigkeit in Abhängigkeit des Lipid/Tensid-Verhältnisses wird der Permeationswiderstand, der dem relativen Druck, mit dem sich die Proben einer Filtration durch ein

0,2 Mikrometer-Filter widersetzen, gleichgesetzt. Der 0,2 Mikrometer-Filter aus Polycarbonat wird dabei als beispielhafte Permeationsbarriere bzw. als Testbarriere ausgewählt, um anhand von Konzentrationsreihen von Lipid/Tensid-Verhältnissen die erfindungsgemäße Vorgehensweise erläutern zu können (vgl. u. a. S. 35, Beispiele 1 bis 13 i. V. m. Abb. 1 auf S. 64; S. 37 bis 38, Beispiele 40 bis 61 i. V. m. Abb. 5 auf S. 68, S. 38, Beispiele 62 bis 75 i. V. m. Abb. 6 auf S. 69). Bei den Beispielen 1 bis 13 i. V. m. mit der Abbildung 1 wird z. B. aufgezeigt, dass bei den durch Filtration durch ein 0,45 Mikrometer Polycarbonatfilter hergestellten Vesikeln der Permeationswiderstand durch das 0,2 Mikrometerfilter mit fallender Konzentration von Fettsäure (randaktive Substanz) in den Vesikeln zunächst zunimmt, jedoch nicht monoton und bei einem Lipid/Tensid Molverhältnis von 1/2 die Vesikel perfekt permeationsfähig sind. Im rechten Diagramm der Abbildung 1 wird dargestellt, dass diese Vesikel auch ausreichend stabil sind, da sie eine durch dynamische Lichtstreuung gemessene Größe von etwa 300 nm ($0,3 \mu\text{m}$) nach dem Durchgang durch das 0,2 Mikrometerfilter aufweisen. Die Größe der Vesikel hat sich also beim Durchgang durch die Permeationsbarriere kaum geändert. Besonders deutlich zeigen auch die Beispiele 40 bis 49 i. V. m. Abb. 5 die Ermittlung des Optimums entsprechend Merkmal 3b) des Patentanspruchs 1 mit einer maximalen Permeationsfähigkeit unterhalb von $L/T=4$ und hohem Permeationswiderstand ab etwa $L/T=7$. Die Vesikel mit maximaler Permeationsfähigkeit werden durch die Filtration durch den Filter mit kleiner Porengröße also weder zerstört, denn kleine Teilchen, wie nur etwa 5 nm große Mischmizellen bzw. nach dem Vortrag der Beklagten sogar Teilchen kleiner 40 nm, können aufgrund der Leistung des bei der dynamischen Lichtstreuung verwendeten Lasers nicht erfasst werden, noch haben sich hinter der Permeationsbarriere neue Vesikel oder kleinere Liposomen gebildet. Denn wie die Beklagte glaubhaft vorträgt, würden sich beim Platzen des Liposoms kleinere Liposomen nach der Permeation durch die Barriere bilden, die nicht dazu fähig sind, sich wieder zu größeren Liposomen zusammenzuballen (vgl. Beispiele 1 bis 13, S. 35 Abs. [0144, 0145, 0146] i. V. m. Beispiele 62 bis 75, S. 38 Abs. [0172]). Diese Optimierung der zu verwendenden Tröpfchen wird neben den Versuchsreihen mit dem Polymerfilter auch an Pflanzen und Haut gezeigt (u. a. S. 42/43 Beispiele 140 bis 142 und S. 44/45 Beispiele 151 bis 157 i. V. m.

Abb. 10), sodass die Verwirklichung der Merkmale 3a) und 3b) auch an biologischen Permeationsbarrieren im Streitpatent demonstriert wird. Damit erhält der Fachmann in der Streitpatentschrift Wege in ausreichender Anzahl aufgezeigt, um den Gegenstand des Patentanspruchs 1 nacharbeiten zu können.

Das Gleiche gilt für den Patentanspruch 11, der ein Verfahren zur Herstellung eines Präparats in Form von mit einer membranartigen Hülle versehenen Flüssigkeitströpfchen nach Merkmal 1 zum Inhalt hat. Nach Merkmal 2 des Patentanspruchs 11 wird nämlich bei diesem Verfahren der Gehalt an randaktiver Substanz entsprechend den Merkmalen 3a) und 3b) des Patentanspruchs 1 optimiert.

b.) Auch soweit die Klägerin geltend macht, dass die patentgemäße Lehre nicht realisierbar bzw. die angestrebte Wirkung für den Fachmann im Zeitpunkt der Patentanmeldung und auch noch heute nicht nachprüfbar sei und damit auf die technische Brauchbarkeit als besonderer Aspekt der Ausführbarkeit abstellt (vgl. hierzu ausführlich BPatG GRUR 2006, 1015 - Neurodermitis-Behandlungsgerät; Schulte PatG 7. Aufl., § 34 Rdn. 363), führt die Klage nicht zum Erfolg, da nach einhelliger Meinung die Klägerin für diese Behauptung darlegungspflichtig ist und die Feststellungslast trägt (vgl. Schulte PatG 7. Aufl., § 81 Rdn. 156-158, § 34 Rdn. 375), aber keinerlei Beweismittel vorliegen oder von der Klägerin angeboten worden sind, um diese Behauptung feststellen zu können. Die von der Klägerin geäußerten bloßen Zweifel reichen hierzu nicht aus, da der Senat aufgrund der Vielzahl der zur Ausführung beschriebenen Versuche ohne Vorlage von entgegengesetztem Beweismaterial keinerlei Veranlassung hat, an der Nicht-Ausführbarkeit zu zweifeln und hiervon überzeugt zu sein. Hierfür sprechen neben den vorstehend diskutierten Versuchsreihen insbesondere die Beispiele mit Transfersomen, die Insulin enthalten: Diese belegen jedenfalls indirekt, dass optimierte Transfersome die menschliche Haut permeieren können, nachdem Insulin bekanntlich in Liposomen oder nicht optimierten Transfersomen auf die Haut aufgetragen nicht oder kaum hautdurchgängig ist (vgl. S. 49 bis 52 mit den Beispielen 236 und 237). Nachdem bei diesen Versuchen eine beträchtliche Blutzuckersenkung nach Aufbringen der Präparate auf die Haut gemessen werden konnte,

muss hierfür das mit Insulin beladene, durch die Haut permeierte Transfersom verantwortlich sein. Ob die Ergebnisse dieser gemäß der beanspruchten Lehre nacharbeitbaren Versuche auf der Realisierung der patentgemäßen Lehre eines Transportes der Wirkstoffe durch Verwendung der patentgemäßen "Transfersomen" beruht oder sich auch ohne die beanspruchte technische Lehre nach dem Stand der Technik einstellt oder überhaupt nicht realisierbar ist, insbesondere im Hinblick auf die beanspruchte Stabilität der den Wirkstoff transportierenden Flüssigkeitströpfchen, ist keine Frage der Nacharbeitbarkeit durch den Fachmann, sondern der Brauchbarkeit und damit zu Lasten der Klägerin zu unterstellen.

Auch die in diesem Zusammenhang von der Klägerin vorgelegte Entscheidung BPatGE 41, 120 - Kernmaterial, nach der es an der Nacharbeitbarkeit und damit Brauchbarkeit der Lehre eines Patents fehlt, wenn der Fachmann anhand der Offenbarung der Patentschrift an dem fertigen Produkt nicht feststellen kann, ob damit die erfindungsgemäße Aufgabe gelöst ist, kann die Auffassung der Klägerin nicht stützen, nachdem die Lösung der Aufgabe im Streitpatent durch die beanspruchte Verwendung und das beanspruchte Verfahren, wie vorstehend dargelegt, hinreichend belegt ist.

III.

Der von der Klägerin geltend gemachte Nichtigkeitsgrund fehlender Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ) im Hinblick auf fehlende Neuheit und fehlende erfinderische Tätigkeit ist nicht begründet.

1. Die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 11 sind neu.

1.1 Patentanspruch 1

Der Patentanspruch 1 betrifft nach Merkmal 1 die Verwendung eines Präparats, das durch die Merkmale 2 und 3 näher gekennzeichnet ist, zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsmembranen gemäß Merkmal 1.

Aus der dem Gegenstand des Anspruchs 1 unbestritten am nächsten kommenden Patentveröffentlichung K7 sind unilamellare Liposome bekannt, die Lipide, ionische Tenside als randaktive Substanzen und pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. Die Liposome der K7 werden bei einer Konzentration niedriger als die kritische Mizellbildungskonzentration (cmc), bei der die wässrige Phase klar werden kann, aus einer homogenen Mischung eines Lipids, eines ionischen Tensids und ggf. eines Wirkstoffs in einer wässrigen Phase gebildet (Ansprüche 1 und 10 i. V. m. S. 19 Abs. 2, 1. Satz). Diese Mizellenbildungskonzentration ist zwar mit dem Solubilisierungspunkt des Streitpatents vergleichbar, sodass bei K7 die Merkmale 2, 3 und 3 a) erfüllt sind. Das Merkmal 3 b) aber, dass der Gehalt dem am Solubilisierungspunkt liegenden Gehalt so nahe kommt, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen, ist jedoch K7 nicht entnehmbar, zumal über die Permeationsfähigkeit in K7 keine Aussage getroffen wird. Dieses Merkmal allein ist jedoch zur Abgrenzung gegenüber den bekannten Liposomen ungeeignet, da unilamellare Liposome der K7 einen Gehalt an randaktiven Substanzen unterhalb des Solubilisierungspunkts aufweisen können, was in der Entscheidung T 0988/98 der Beschwerdekammer des EPA (K11) zum Ausdruck kommt, vgl. K11, S. 11 bis 19. Die unilamellaren Liposome der K7 können ferner in wässriger Phase topikal verabreicht werden und zur Einschleusung von verkapselten Wirkstoffen in die Zellen einer Zellkultur verwendet werden (S. 22 Abs. 2 und S. 23 Abs. 1). Dies bedeutet aber nicht, dass diese Liposome zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsmembranen eingesetzt werden. Denn von einem Durchdringen der Liposome durch Permeabilitätsbarrieren, wie die Haut oder pflanzliche Kutikula gemäß Streitpatent, ist auch im Zusammenhang mit dem Einschleusen von Wirkstoffen in die Zellen einer Zellkultur bei K7 nicht die Rede. Auch die von der Patentinhaberin im Verfahren vor dem EPA eingereichten Vergleichsversuche belegen, dass im Wesentlichen gemäß den Beispielen 2, 3, 5 und 9 der K7 hergestellte Liposome, nicht in nennenswertem Ausmaß eine Permeabilitätsmembran (ein Filter mit einer Porengröße von 30 nm) im Vergleich zu im Streitpatent verwendeten Präparaten durchdringen (vgl. Anlage 6). Nachdem bei K7 weder die Optimierung der Präparate im Hinblick auf die Permeabilität durch Permeabilitätsbarrieren noch die gezielte Verwendung solcher Prä-

parate zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren beschrieben ist, kann K7 den Gegenstand des Patentanspruchs 1 nicht vorwegnehmen. Auch der Hinweis der Klägerin, dass unilamellare Liposome der K7, die unter die Angaben des Patentanspruchs 1 des Streitpatents fallen, die intrinsische Eigenschaft aufweisen, Wirkstoffe durch Permeabilitätsbarrieren zu transportieren, und damit die Verwendung gemäß Patentanspruch 1 gegenüber K7 nicht neu sei, kann nicht durchgreifen, da die Liposome der K7 nicht, wie vorstehend dargelegt, entsprechend Merkmal 1 des Gegenstandes des Patentanspruchs 1 zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren verwendet werden.

K8 und das Patent K9 ähnlichen Inhalts der Autoren A. Gesztes und M. Mezei betreffen eine topische Anästhesie der Haut unter Occlusion durch in Liposomen eingeschlossenes Tetracain bzw. liposome Localanesthetika und Analgetika. Beide Druckschriften sind bereits im Streitpatent als Stand der Technik gewürdigt (S. 2/3 Abs. [0008,0009]). K8 beschreibt Liposome, die Lipide, hier Phospholipide und Cholesterin, Stearinsäure, Ethanol und Propylenglykol als randaktive Substanzen (vgl. Streitpatent S. 6 Abs. [0043]) sowie den Wirkstoff Tetracain enthalten, wobei Ethanol und Propylenglykol in großem Überschuss vorliegen (S. 1079 re. Sp., Preparation of Liposomes). Damit werden aber lediglich die Merkmale 2 und 3 des Anspruchs 1 des Streitpatents erfüllt. Aus K8 ist jedoch weder eine Obergrenze noch eine Untergrenze für den Gehalt an randaktiver Substanz, wie sie Merkmale 3 a) und b) des Patentanspruchs 1 des Streitpatents fordern, erschließbar. Obwohl die Liposomen der K8 das Eindringen (Penetration) des Wirkstoffs in die Haut verbessern sollen, wird in diesem Dokument die Verwendung der Präparate als solche zum Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren entsprechend Merkmal 1 des Anspruchs 1 nicht offenbart (vgl. K8, S. 1081 li. Sp., Abs. 3). K9 entspricht weitgehend K8. Die Merkmale 3a) und 3b) des Patentanspruchs 1 des Streitpatents werden auch bei K9 nicht beschrieben. Das vorstehend erläuterte Beispiel der K8 ist hier Beispiel 1. Im weiteren Beispiel 3 der K9 wird zwar Tween 80 als randaktive Substanz eingesetzt, das auch beim Streitpatent bevorzugt verwendet wird (S. 7 Abs. [0053], Beispiele 40 bis 61). Der von der Beklagten auf S. 21 bis 22 ihres Schriftsatzes vom 5. Januar 2007 vorgelegte Vergleichsver-

such zeigt aber keine Permeationsfähigkeit der Liposomen des Beispiels 3, so dass auch diese Liposome nicht unter die Angaben im Patentanspruch 1 des Streitpatents fallen. Die Verwendung der Präparate als solche zum Transport durch Permeationsbarrieren gemäß Merkmal 1 des Patentanspruchs 1 ist in K9 nicht beschrieben. Es ist hierzu nämlich lediglich erläutert, dass die Lipidvesikel den Transport des Anestetikums bzw. Analgetikums durch die stratum corneum Barriere erleichtern sollen (Sp. 5 Z. 29 bis 32).

Die in K10 beschriebenen großen multilamellaren Liposome kapseln das Lokal-anesthetikum Lidocain ein und weisen in der Hülle Phosphatidylcholin und Cholesterin auf (S. 480 Abs. 3), die beide im Streitpatent als Lipide bezeichnet werden (vgl. S. 5 [0035], S. 6 [0040]). Der Klägerin ist zwar zuzustimmen, dass Cholesterin unter den Begriff cyclische Alkohole fällt, die bei den randaktiven Substanzen im Streitpatent aufgeführt sind. Darunter werden aber im Streitpatent nur monocyclische, kurzkettige Alkohole verstanden, nicht aber polycyclische Alkohole, wie das Cholesterin, das als Beispiel für die als Lipide in der Natur weitverbreiteten Sterine, worunter tetracyclische Steroidalkohole, die an der C-3 Position eine Hydroxylgruppe aufweisen, angegeben ist (S. 6 Abs. [0040] Z. 12 und Abs. [0043] Z. 45 bis 48 i. V. m. Römpps Chemie-Lexikon, 8. Aufl., Bd. 5 (1987), S. 3976 bis 3977). Es fehlt also hier bereits an der randaktiven Substanz als Bestandteil des Präparats. Diese Druckschrift liegt damit dem Gegenstand des Anspruchs 1, wie auch K16 ferner. Die dort beschriebenen antineoplastischen Mittel, bei denen Actinomycin D zur Verringerung der Toxizität in Liposomen ohne Zusatz von randaktiven Substanzen verkapselt ist. Diese Mittel werden darüber hinaus injiziert, so dass bei K16 von einem Transport von Wirkstoffen durch Permeabilitätsbarrieren im Sinne des Streitpatents auch nicht die Rede ist (vgl. Ansprüche 1, 4, Sp. 2 Z. 5 bis 13 und Sp. 4 Z. 18 bis 26).

Die weiteren Entgegenhaltungen K4, K14 und K15 sind nachveröffentlicht und können die Neuheit des Gegenstandes der Patentanspruch 1 bereits deshalb nicht in Frage stellen.

1.2 Patentanspruch 11

Auch der Gegenstand des Verfahrensanspruchs 11 ist gegenüber dem entgegengestellten Stand der Technik neu. Denn, wie vorstehend zum Patentanspruch 1 dargelegt, wird die Maßnahme gemäß Merkmal 2, dass man den Gehalt an randaktiver Substanz bestimmt, bei dem die Tröpfchen solubilisiert werden und dem Präparat einen diesem Gehalt so nahekommenden Gehalt an randaktiver Substanz zusetzt, dass die Tröpfchen bei noch ausreichender Stabilität maximale Permeationsfähigkeit aufweisen, in keiner der Entgegenhaltungen offenbart.

2. Die Gegenstände der Ansprüche 1 und 11 beruhen auch auf einer erfinderschen Tätigkeit.

Ausgangspunkt zur Lösung der Aufgabe bildete für den Fachmann der in der Beschreibungseinleitung des Streitpatents geschilderte Stand der Technik, insbesondere die K7. Dort erhält der Fachmann lediglich den Hinweis, dass eine steigende Konzentration von ionischen Tensiden die Ausbeute an erwünschten kleinen unilamellaren Liposomen erhöht, und dass bei der Herstellung dieser Liposomen die Konzentrationen an Lipid und ionischem Tensid unterhalb der cmc liegen muss (S. 19 Abs. 2 bis S. 20 Abs. 1). K8 beschreibt lediglich, dass der Mechanismus, durch den Liposomen das Eindringen (Penetration) von Wirkstoffen in die Haut verbessern, nicht vollständig verstanden wird (S. 1081 li. Sp., 3. Abs). Da aber in K7 und auch den weiteren Entgegenhaltungen die Permeationsfähigkeit von liposomartigen Präparaten durch Permeationsbarrieren nicht angesprochen wird, geschweige denn der Fachmann einen Hinweis erhält, dass diese Permeationsfähigkeit mit der Konzentration von randaktiven Substanzen in Präparaten in Form von mit einer membranartigen Hülle aus amphiphilen Molekülen versehenen Flüssigkeitströpfchen zutun hat, kann der entgegengestellte Stand der Technik die Gegenstände der Ansprüche 1 und 11 nicht nahelegen.

3. Die Patentansprüche 1 und 11 der gemäß Hauptantrag verteidigten veröffentlichten Fassung der Patentansprüche haben daher Bestand. Mit ihnen haben die darauf rückbezogenen, vorteilhafte Ausführungsformen der Patentansprüche 1 und 11 betreffenden Patentansprüche 2 bis 10 und 12 bis 14 ebenfalls Bestand.

IV.

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

Dr. Schermer

Engels

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Zettler

Pü