



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
17. März 2009

3 Ni 6/08 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 0 679 154
(DE 694 06 529)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 17. März 2009 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer, der Richter Engels, Dipl.-Chem. Dr. Egerer, Dipl.-Phys. Dr. Maksymiw sowie der Richterin Dipl.-Chem. Zettler

für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 679 154 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
2. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckbaren Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 7. Januar 1994 unter Inanspruchnahme der Unionspriorität GB 9300763 vom 15. Januar 1993 angemeldeten und unter anderem für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents EP 0 679 154 B1 (Streitpatent), welches vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 694 06 529 T2 geführt wird. Die Erteilung des Patents ist am 29. Oktober 1997 veröffentlicht worden.

Das Streitpatent mit der in der maßgeblichen englischsprachigen Fassung lautenden Bezeichnung „New Crystalline Form of a Vitamin D Analogue“ weist insgesamt fünf Patentansprüche folgenden Wortlauts auf:

1. Calcipotriol (1 α , 3 β , 5 Z , 7 E , 22 E , 24 S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochole-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, monohydrate.
2. Pharmaceutical composition containing the compound of claim 1.
3. Pharmaceutical composition according to claim 2 which is a cream.
4. Pharmaceutical composition according to claim 2 which is a gel.
5. Pharmaceutical composition according to any one of claims 2 - 4, with a content of the active component of 1 - 100 μ g/g of the composition.

Die Klägerin macht geltend, dass der Gegenstand des Streitpatents weder neu sei noch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Sie stützt sich dabei u. a. auf folgende Druckschriften und Unterlagen:

Ni 4 EP 227 826 B1 (= WO 87/00834 A).

Ni 5 WO 91/12807 A1

Ni 6/7 Untersuchungsbericht der LEK Pharma, Ljubljana, SLO, über die Nacharbeitung des Beispiels 4 der Ni 5

Ni 8 US 3 833 622

Ni 9 US 4 435 325

Ni 10 JP 59-104358 (engl. Übers.)

und führt aus, dass Calcipotriol-Monohydrat in Cremes und Lotionen, die entsprechend dem vorveröffentlichten Stand der Technik (Ni 5) formuliert und hergestellt werden, inhärent enthalten und demzufolge neuheitsschädlich vorweggenommen sei. Denn Monohydratkristalle bildeten sich aus wasserfreiem Calcipotriol und dem bei der Zubereitung der Cremes und Lotionen beigegebenen Wasser. Sie verweist hierzu auf den Untersuchungsbericht Ni 6/7. Des Weiteren habe es nahegelegen, ausgehend vom Stand der Technik betreffend Monohydrate anderer Vitamin D Analoga auch das Monohydrat des Calcipotriols unter Anwendung üblicher Arbeitsweisen herzustellen. Sie verweist hierzu auf die Monohydrate und deren Herstellung in den Dokumenten Ni 8, Ni 9, Ni 10.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent EP 679 154 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent gemäß Hilfsanträgen 1 und 2 wie folgt:

1. Hilfsantrag

1. Pharmaceutical composition containing wet ball milled calcipotriol (1 α ,3 β ,5 \underline{Z} ,7E,22 \underline{E} ,24S)-24-Cyclopropyl-9,10,secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, monohydrate.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1 which is a cream.

3. Pharmaceutical composition according to claim 1 which is a gel.

4. Pharmaceutical composition according to any one of the claims 1 - 3 with a content of the active component of 1 - 100 $\mu\text{g/g}$ of the composition.

2. Hilfsantrag

1. Use of calcipotriol (1 α ,3 β ,5 \underline{Z} ,7E,22 \underline{E} ,24 \underline{S})-24-Cyclopropyl-9,10,secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, monohydrate in

a wet ball milling process for producing a pharmaceutical composition.

2. Use of claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a cream.

3. Use of claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a gel.

4. Use of claim 1, 2 or 3, wherein the pharmaceutical composition contains the active component in an amount of 1 - 100 µg/g of the composition.

Die Beklagte führt aus, es gebe keinen Anhaltspunkt im Stand der Technik für die von der Klägerin geltend gemachte inhärente Bildung von Calcipotriol-Monohydrat im Zuge der Zubereitung von Cremes und Lotionen. Vielmehr sei davon auszugehen, dass die gemäß dem Untersuchungsbericht aufgefundenen Monohydrat-Kristalle von einem Ausgangspräparat des Calcipotriols herstammten, das bereits Kristalle des Monohydrats enthalten habe. Im Übrigen habe es insbesondere unter Berücksichtigung der Aufgabenstellung nicht nahegelegen, aus den mehr als etwa 600 vor dem Prioritätstag des Streitpatents bekannten Vitamin D Derivaten gerade jene der Ni 8 bis Ni 10 als Anregung und als Vorbild für die Möglichkeit einer Monohydrat-Bildung bei Calcipotriol zu nehmen. Vielmehr sei die Fähigkeit zur Bildung eines Monohydrats aufgrund unterschiedlicher chemischer Strukturen ohnehin nicht vorhersehbar.

Bezugnehmend auf die in der mündlichen Verhandlung eingereichten Hilfsanträge der Beklagten hat die Klägerin vorgebracht, Hilfsantrag 2 sei unzulässig, da die Verwendung von Calcipotriol-Monohydrat in einem Nassmahlverfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung einen Patentkategorienwech-

sel gegenüber der erteilten Anspruchsfassung darstelle und damit den Schutzbereich unzulässig erweitere.

Die Beklagte hat dem widersprochen und ausgeführt, Hilfsantrag 2 stelle keine unzulässige Erweiterung dar, da der auf Calcipotriol-Monohydrat gerichtete absolute Stoffanspruch der erteilten Fassung jegliche Verwendung und damit auch die Verwendung in einem Herstellungsverfahren umfasse.

Zu Beginn der mündlichen Verhandlung hat der Senat die Beteiligten auf die auf dem Titelblatt des Streitpatents als Referenz zitierte vorveröffentlichte Arbeit von K. Kragballe, Chem. Abstr. 116 (1992) 248622, hingewiesen, die dem Senat in Form der Originalschrift J. Cell. Biochem. 49 (1992) 46-52 vorliegt.

Die Druckschrift befasst sich mit der Eignung von Vitamin D Analoga zur Behandlung von Psoriasis, darunter, neben Calcipotriol, auch mit solchen Vitamin D Analoga, die in den Druckschriften Ni 8 bis Ni 10 beschrieben sind.

Hinsichtlich des weiteren Vorbringens der Parteien sowie der eingereichten Dokumente wird auf die Sitzungsniederschrift vom 17. März 2009 sowie auf den Akteninhalt verwiesen.

Entscheidungsgründe

Die Klage erweist sich als zulässig und begründet. Der von der Klägerin geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG führt zur Nichtigkeit des Streitpatents in der gemäß Haupt- und Hilfsanträgen verteidigten Fassung.

I.

1. Die vorliegende Erfindung betrifft nach den Angaben in der Streitpatentschrift ein Calcipotriol-Hydrat - eine neue kristalline Form von Calcipotriol - mit überlegenen technischen Eigenschaften, beispielsweise bei der Zubereitung kristalliner

Suspensionsformulierungen und mit überlegenen Stabilitätseigenschaften (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 3 und 4).

Danach ist Calcipotriol (INN), Calcipotrien (USAN), 1 α , 3 β , 5 \underline{Z} , 7 \underline{E} , 22 \underline{E} , 24 \underline{S})-24-Cyclopropyl-9, 10-secochola-5, 7, 10(19), 22-tetraen-1, 3, 24-triol in der Internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/DK86/00081 mit dem Anmeldedatum vom 14. Juli 1986 und der Veröffentlichungsnummer WO 87/00834 (Ni 4) beschrieben und besitzt ein bemerkenswertes biologisches Aktivitätsprofil, welches sich beispielsweise für die topische Behandlung von Psoriasis als sehr nützlich erwiesen hat. Wegen der geringen Stabilität von Calcipotriol in bestimmten Lösungen werden in einigen Formulierungen, insbesondere in Cremes und Gelen, bevorzugt Kristallsuspensionen verwendet (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 5 bis 11).

Die Streitpatentschrift weist ferner darauf hin, dass es zur Herstellung geeigneter Kristallsuspensionsformulierungen zwingend erforderlich sei, die Kristallgröße kontrollieren zu können, da dieser Parameter im Hinblick auf eine reproduzierbare Freisetzung der aktiven Verbindung aus der Formulierung von Bedeutung sei. Die kristalline Wirkstoffmasse werde üblicherweise einer Mikronisierung oder einem Feuchtmahlverfahren unterworfen, um die Kristallgröße zu verringern, bevor die endgültige Suspensionsformulierung hergestellt wird (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 12 bis 15).

Sodann wird in der Streitpatentschrift ausgeführt, dass im Falle des Calcipotriols ein Kugelmühlen-Feuchtmahlverfahren verwendet worden sei, es sich allerdings als technisch schwierig herausgestellt habe, dieses Verfahren durchzuführen, wenn die in WO 87/00834 (Ni 4) beschriebene wasserfreie Kristallform verwendet werde. Es sei schwierig, diese Kristalle zu befeuchten. Während des Mahlprozesses entwickelten sie einen stabilen Schaum, was zu Schwierigkeiten für die Erzielung einer geeigneten, kleinen und einheitlichen Teilchengröße führe (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 16 bis 19).

Überraschenderweise sei nun gefunden worden, dass diese technischen Probleme vermieden werden können, wenn eine bislang unbekannte kristalline Form

des Calcipotriols, d. h. Calcipotriol-Hydrat, anstatt der bekannten wasserfreien Form verwendet wird. Das Hydrat sei der wasserfreien Form technisch überlegen. Es sei leicht zu befeuchten, und das Kugelmühlen-Feuchtmahlverfahren verlaufe glatt (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 20 bis 24).

Das Monohydrat von Calcipotriol sei vollkommen kristallin, überraschend stabil und gut geeignet zu seiner Anwendung in der modernen Therapie. Dies werde durch Stabilitätsdaten bei 40° C veranschaulicht: Während die wasserfreie Form von Calcipotriol einen bemerkenswerten Zersetzungsgrad bei dieser Temperatur aufweise und nach 12-monatiger Lagerung mehr als 30 % Zersetzung beobachtet würden, weise die erfindungsgemäße Verbindung, Calcipotriol-Monohydrat, nach 12-monatiger Lagerung bei dieser Temperatur keine Zersetzung auf (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 25 bis 30).

2. Eine Aufgabe nennt die Streitpatentschrift *expressis verbis* nicht. Diese ist ausgehend von dem Stand der Technik objektiv zu bestimmen und darin zu erkennen, verschiedene bei der Herstellung und Formulierung von wasserfreiem Calcipotriol auftretende Probleme (Instabilität, Einsatz von Kristallsuspensionen und damit verbundene Probleme bei der Kontrolle und Herstellung feiner Kristallpulver durch Mahlen) zu vermeiden (vgl. EP 0 679 154 B1 S. 2 Z. 10 bis 22).

Gelöst wird die Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 durch Calcipotriol-Monohydrat, gemäß dem nebengeordneten Patentanspruch 2 durch eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Calcipotriol-Monohydrat, als Creme (Patentanspruch 3), als Gel (Patentanspruch 4), mit einem Wirkstoffgehalt von 1 bis 100 µg/g (Patentanspruch 5).

3. Als Fachmann ist ein promovierter Chemiker anzusehen, der mit der Synthese und Analytik organisch-chemischer Wirkstoffe sowie deren Anwendung im Bereich der Pharmazie befasst und vertraut ist, über besondere Erfahrung auf dem Gebiet von Vitamin D Analoga verfügt und in ein Team zur Entwicklung eines zu formulie-

renden Wirkstoffs eingebunden ist (vgl. Schrifts. d. Bkl. v. 15. September 2008. S. 2, III.1; Schrifts. d. Kl. v. 10. März 2009 S. 10 Abs. 2).

II.

Der Gegenstand des Streitpatents in der erteilten Fassung und damit nach Hauptantrag erweist sich als nicht patentfähig, da es für den Fachmann nahegelegen hat, das Monohydrat des Calcipotriols ausgehend von dem vorveröffentlichten Stand der Technik betreffend Monohydrate anderer Vitamin D Analoga unter Berücksichtigung der Aufgabenstellung zu Formulierungszwecken bereitzustellen.

1. Die Klägerin hat die Neuheit des Gegenstands des Streitpatents in Frage gestellt und unter Bezugnahme auf den Untersuchungsbericht Ni 6/7 vorgebracht, Kristalle des Calcipotriol-Monohydrats seien in Cremes und Lotionen enthalten, die entsprechend der vorveröffentlichten Druckschrift Ni 5 formuliert werden. Dabei bildeten sich diese Kristalle aus dem eingesetzten wasserfreien Calcipotriol bei der zur Herstellung von Cremes und Lotionen erforderlichen Zugabe von Wasser. Deshalb sei das Calcipotriol-Monohydrat vorweggenommen, sodass dem Gegenstand des Streitpatents bereits die erforderliche Neuheit fehle.

Demgegenüber hat die Beklagte geltend gemacht, es gebe weder in der Ni 4 noch in der Ni 5 irgendwelche Anhaltspunkte für die seitens der Klägerin behauptete inhärente Bildung von Calcipotriol-Monohydrat im Zuge der Herstellung von Cremes und Lotionen. Vielmehr stammten die gemäß dem Untersuchungsbericht Ni 6/7 aufgefundenen Monohydrat-Kristalle aus einem Calcipotriol-Präparat, das - in Kenntnis der Erfindung des Streitpatents - bereits Monohydrat-Kristalle enthalten habe.

Der Senat kann nicht feststellen, dass Calcipotriol-Monohydrat bereits in einer der vorveröffentlichten Druckschriften expressis verbis vorbeschrieben oder daraus zu entnehmen ist. In den Herstellungsbeispielen der Ni 4 wurden vielmehr kristalline Verbindungen erhalten, die kein Wasser aufweisen. Die Anwesenheit von Hydratkristallen ist auszuschließen, da zu Beginn des experimentellen Teils ausdrücklich

auf den Einsatz getrockneter und damit praktisch wasserfreier Lösungsmittel im Zuge der Synthese und Produktaufarbeitung hingewiesen wird (vgl. Ni 4 S. 12 Z. 50).

Für die von der Klägerin geltend gemachte und unter anderem auf den Untersuchungsbericht Ni 6/7 gestützte spontane Bildung von Calcipotriol-Monohydrat in Gegenwart von Wasser und damit für eine inhärente Bildung in gemäß dem vorveröffentlichten Stand der Technik formulierten Cremes (vgl. Ni 4 Beisp. 20 i. V. m. Beisp. 5 sowie Ni 5 Beisp. 1, 3 und 4) spricht allerdings die bereits bei anderen Vitamin D Analoga vor dem Prioritätstag des Streitpatents gefundene vorteilhafte Hydratbildung aus wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen, insbesondere die Bildung von Monohydraten.

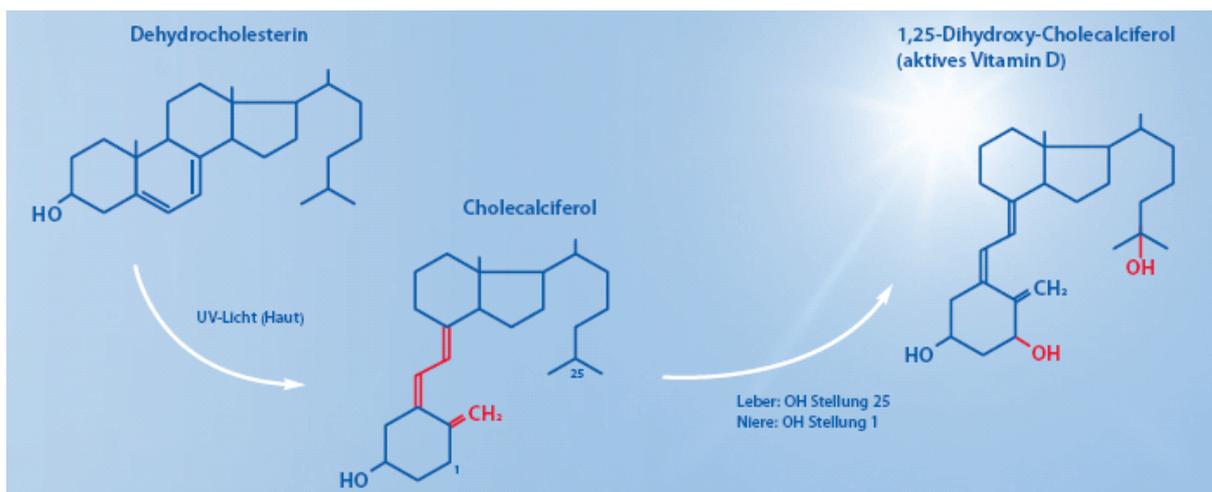
Hinzu kommt, worauf der Berichterstatter die Beteiligten in der mündlichen Verhandlung hingewiesen hat, dass bekanntlich auch bei Cholesterin, einer Stoffwechselvorstufe des Vitamin D, eine Tendenz zur spontanen Bildung eines stabilen Monohydrats gefunden wurde, ein Sachverhalt, der in der Fachwelt im Übrigen schon seit etwa 50 Jahren bekannt ist, und ein Vorgang, der auch in den Plaques der Blutgefäße an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt ist.

Ob die von der Klägerin geltend gemachte inhärente Bildung des Calcipotriol-Monohydrat bei der Zubereitung von Cremes und entsprechend der Lehre der Ni 5 tatsächlich stattfindet und demnach eine implizite neuheitsschädliche Offenbarung darstellt (vgl. hierzu z. B. G 0001/92 ABI. 1993, 277; BGH GRUR 1986, 372 - Thrombozytenzählung), kann in vorliegendem Fall aber dahinstehen, da die Bereitstellung des beanspruchten Calcipotriol-Monohydrats jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

2. Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist von der Aufgabe auszugehen, die - objektiv betrachtet - unter anderem darin zu erkennen ist, ausgehend von den bekannten Stabilitätsproblemen des wasserfreien Calcipotriols (vgl. EP 0 679 154 B1 S. 2 Z. 10 bis 22) eine für die Formulierung von Calcipotriol stabile Stoffform bereitzustellen.

Die Lösung dieser Aufgabe durch das Monohydrat des Calcipotriols war indessen für den Fachmann ausgehend von den vorveröffentlichten Erkenntnissen zur Stabilitätsverbesserung bei anderen, bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents für die Behandlung unter anderem auch von Psoriasis in Betracht gezogenen Vitamin D(D₃) Analoga naheliegend.

a) Vitamin D₃, auch als Cholecalciferol oder Calcisol bezeichnet, ist die metabolische Vorstufe des 1,25-(OH)₂-D₃, dem auch als Calcitriol bezeichneten aktiven Vitamin D. Vitamin D₃ wiederum wird durch UV-Licht in der Haut aus dem mit Cholesterin direkt im metabolischen Gleichgewicht stehenden Dehydrocholesterin gebildet.



1-OH-D₃, 1,24-(OH)₂-D₃, 1,25-(OH)₂-D₃ sowie andere Vitamin D(D₃) Analoga üben Einfluss auf den Calcium-Stoffwechsel aus und sind deshalb als pharmazeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Vitamin D-assozierten und mit dem Calcium-Stoffwechsel in Zusammenhang stehenden Krankheitsbildern beschrieben. Daneben wurde für diese und für andere Vitamin D(D₃) Analoga, darunter auch für Calcipotriol, die Möglichkeit zur Behandlung von chronischen Hautkrankheiten, vor allem von Akne und von Psoriasis, in zur topischen Anwendung geeigneten Zubereitungen beschrieben (vgl. z. B. Ni 4 S. 1 Z. 55 bis 62, S. 2 Z. 2 bis 11; Ni 5 S. 1 Z. 16 bis S. 2 Z 25; K. Kragballe J. Cell. Biochem. 49 (1992) 46-52).

b) Der mit Problemen betreffend die Stabilität von Calcipotriol konfrontierte Fachmann kommt nicht umhin, sich bei anderen Vitamin D(D₃) Analoga nach Anregungen zur Lösung des Stabilitätsproblems umzusehen. Dabei stößt er zwangsläufig auf die Druckschriften Ni 8, Ni 9 und Ni 10, in denen, neben der Herstellung und Verwendung, auch die Stabilisierung verschiedener Vitamin D(D₃) Analoga durch Bildung von Monohydraten beschrieben ist.

So betrifft die Ni 8 kristalline Hydrate von 25-Hydroxycholcalciferol und strukturverwandter Verbindungen, insbesondere das Monohydrat des 25-Hydroxycholcalciferols (vgl. Ni 8 Sp. 1 Z. 14 bis 17 i. V. m. Sp. 13 ff. Beisp. 8, 11, 15, 23, 24, 30 sowie Sp. 2 Formel VI). Hierzu wird unter anderem ausgeführt, dass Kristallisierung, Reinigung und Stabilität der Hydrate dieser Vitamin D(D₃) Analoga, insbesondere des 25-Hydroxycholcalciferols, die auf einfache Weise durch bloße Zugabe von Wasser in kristalliner Form aus Lösungen in organischen Lösungsmitteln zu erhalten sind, gegenüber den entsprechenden wasserfreien Verbindungen verbessert sind (vgl. Ni 8 insbes. Sp. 3 Z. 35 bis 50 sowie Sp. 6 Z. 63 bis Sp. 7 Z. 5). Diese Lehre und deren Ergebnisse werden durch die Druckschrift Ni 9 ergänzt, aus der die Herstellung des kristallinen Monohydrats eines nicht nur am C-25, sondern außerdem auch am C-1 hydroxylierten Cholcalciferolderivats, 1 α ,25-(OH)₂-D₃, auch als 1 α ,25-Dihydroxycholcalciferol bezeichnet, sowie dessen besondere Stabilität hervorgeht (vgl. Ni 9 Sp. 1 Z. 47 bis 57). Dabei wird auf die Eignung dieses Monohydrats für die Herstellung verschiedenster Formulierungen in Gegenwart üblicher Formulierungshilfsstoffe, darunter wässrige und nichtwässrige Systeme, hingewiesen (vgl. Ni 9 Sp. 2 Z. 4 bis 15).

In der Druckschrift Ni 10 sind Herstellung, Eigenschaften und Verwendung eines weiteren strukturverwandten Monohydrats, des Monohydrats von 1 α ,24-(OH)₂-D₃, auch als 1 α ,24-Dihydroxycholcalciferol bezeichnet, beschrieben. Dessen Bildung erfolgt durch bloße Zugabe von Wasser zu einer Lösung des wasserfreien 1 α ,24-(OH)₂-D₃ in einem niedrigen Alkohol (vgl. Ni 10 S. 2 le. Abs.). Außerdem werden die Vorteile dieses Monohydrats hinsichtlich Löslichkeit, Stabilität, Verarbeitung und pharmazeutischer Anwendung hervorgehoben (vgl. Ni 10 S. 3 Abs. 2 i. V. m. S. 4 le. Abs.).

Bei seiner Suche nach einer für die Zubereitung pharmazeutischer Zusammensetzungen, insbesondere von Cremes und Lotionen, geeigneten stabilen Stoffform des Calcipotriols konnte der Fachmann sich den Erkenntnissen der Ni 8 bis Ni 10 nicht verschließen. Vielmehr war er angeregt, die durch diese Druckschriften vermittelten Lehren aufzugreifen und bei Calcipotriol anzuwenden, wozu er aufgrund der Strukturnähe zu Calcipotriol auch allen Anlass hatte, um auf diese Weise ohne weiteres und unmittelbar zum kristallinen Monohydrat des Calcipotriols gelangen. Gründe oder Umstände, die den Fachmann von der Anwendung der Lehren der Ni 8 bis Ni 10 auf Calcipotriol hätten abhalten können, sind nicht festzustellen. Die in Ni 8 bis Ni 10 beschriebenen Arbeitsweisen führen, wie sich aus dem Vergleich mit den Arbeitsweisen des Streitpatents ergibt (vgl. EP 0 679 194 B1 S. 2 Z. 31 und 32 i. V. m. Beisp. 1 bis 3, ohne wesentliche experimentelle Abänderungen auch bei Calcipotriol zur Bildung eines Monohydrats und damit zum Erfolg.

c) Der Ansicht der Beklagten, den Druckschriften Ni 8 bis Ni 10 lägen andere technische Probleme und damit eine andere Aufgabe zugrunde, so dass diese Druckschriften weder Hinweise noch Anregungen zur Lösung der im Streitpatent ausgeführten technischen Probleme beim Nassvermahlen der wasserfreien Kristallform des Calcipotriols lieferten (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 16 bis 22), kann nicht beigetreten werden.

Es trifft zwar zu, dass die wasserfreien Vitamin D Analoga der Ni 8 bis Ni 10, aus denen die Monohydrate hergestellt werden, nur in Form von amorphen bzw. schlecht kristallinen Feststoffen oder nur als Öle vorgelegt haben (vgl. Ni 8 Sp. 3 Z. 35 bis 42 i. V. m. Sp. 15 Beisp. 12 bis 14; Ni 9 Sp. 1 Z. 24 bis 27 i. V. m. Sp. 1 Z. 53 bis 57 sowie Sp. 2 Z. 43 bis 46; Ni 10 S. 2 Abs. 2), im Gegensatz zu Calcipotriol, das in wasserfreier Kristallform vorbeschrieben ist (vgl. Ni 4 S. 3 Z. 20 bis 22 i. V. m. S. 21 Beisp. 5 und 7). Jedoch ist daraus nicht abzuleiten, dass deshalb ausgehend von dem Stand der Technik betreffend Calcipotriol kein Anlass bestanden habe, nach einer stabilen Stoffform zu suchen. Denn die Untersuchung der Stabilität eines vorbeschriebenen und in der Entwicklung befindlichen pharmazeutischen Wirkstoffs, hier dem Calcipotriol, stellt eine wichtige Aufgabe aus dem typischen Aufgabenkreis zur Markteinführung eines Wirkstoffs dar. Spätestens seit

der Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgreicher pharmakologischer Studien in den Jahren 1988 bis 1991 (vgl. hierzu die in K. Kragballe (1992) zitierten Referenzen 37 bis 41) und damit geraume Zeit vor dem Prioritätstag des Streitpatents bestand deshalb ein großes Interesse und Bedürfnis, die Stabilität des Calcipotriols in Form seiner bis dahin bekannten wasserfreien Form zu untersuchen. Dass solche Stabilitätsprobleme tatsächlich bestehen und deshalb den damit befassten Fachmann veranlassten, nach Lösungen zu suchen, belegen die Ausführungen im Streitpatent, wonach die wasserfreie Form des Calcipotriols einen beträchtlichen Grad an Zersetzung zeigt, nach einem Jahr Lagerung bei 40° C mehr als 30 % (vgl. EP 679 154 B1 S. 2 Z. 27 bis 28). Eine Verbesserung der Stabilität des Calcipotriols ist nicht deshalb als ein dem Streitpatent zugrunde liegendes Problem zu verneinen, weil ein für die Markteinführung typischer Aufgabenkreis und damit auch die Untersuchung der Stabilität nur der Schutzrechtsinhaberin obliege und deshalb nur sie allein Anlass zur Untersuchung der Stabilität gehabt habe und dabei die betreffenden Stabilitätsprobleme hätte erkennen können.

Ein bestehendes Schutzrecht, hier Ni 4, ist vielmehr für die gesamte Fachwelt und nicht nur für den Schutzrechtsinhaber Ansatz- und Ausgangspunkt für Verbesserungen und Weiterentwicklungen und hindert deshalb auch potentielle Wettbewerber nicht daran, die Lehre der Ni 4 nachzuarbeiten und die darin offenbarten Stoffe, von denen, wie zuvor ausgeführt, spätestens seit dem Jahr 1991 Calcipotriol im Fokus des Interesses stand, auf ihre stofflichen Eigenschaften, zu denen vor allem auch die Stabilität gehört, zu untersuchen.

Im Hinblick auf die Entscheidung „Hochdruckreiniger“ (BGH GRUR 2003, 693) sieht der Senat auch in dem Vorbringen der Beklagten, dass die technischen Probleme beim Nassvermahlen die dem Streitpatent tatsächlich zugrunde liegende Aufgabe darstelle (vgl. EP 679 154 S. 2 Z. 16 bis 19) und zur Lösung dieses Problems aus dem vorgebrachten Stand der Technik keine Anregung zu erhalten gewesen sei, keinen Grund, bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zu einer anderen Entscheidung zu gelangen. Denn für den Fall, dass - wie zuvor ausgeführt - die zu seinem typischen Aufgabenkreis gehörende Bewältigung des Problems der Stabilität die Herstellung eines Monohydrats des Calcipotriols nahe-

gelegt war, beruht diese Lehre auch dann nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, wenn der Stand der Technik für die damit zugleich erreichte Verbesserung der Lösung einer weiteren Problemstellung keine hinreichende Anregung vermittelt hat (vgl. BGH GRUR 2003, 693 - Hochdruckreiniger).

Zu einer anderen Beurteilung kann auch nicht der Einwand der Beklagten führen, am Prioritätstag des Streitpatents seien bereits mehr als 600 Vitamin D Derivate bekannt gewesen, von denen nur drei als kristalline Monohydrate in der CAS-Registry-Datenbank registriert gewesen seien. Dem Fachmann könne eine umfassende Kenntnis der Stoffeigenschaften sämtlicher dieser Vitamin D Derivate aber nicht zugebilligt werden, zumal die Bildung einer bestimmten Stoff- und/oder Kristallform bis heute nicht vorhersagbar sei. Demzufolge hätte der Fachmann das Auftreten bestimmter kristalliner Formen bei strukturell verschiedenen Vitamin D Derivaten nicht von vornherein als Anregung für die Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe berücksichtigt (vgl. Schrifts. d. Bkl. v. 15. September 2008 S. 2 vorle. Abs i. V. m. S. 9 le. Abs bis S. 10 Abs. 4). Gegen diese Ansicht spricht, dass es sich gerade bei den in Ni 9 und Ni 10 beschriebenen Monohydraten des $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ und des $1\alpha,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ um kristalline Monohydrate solcher Vitamin D Analoga handelt, die bereits in der vorveröffentlichten und auf der Titelseite des Streitpatents zitierten Arbeit von K. Kragballe, J. Cell. Biochem. 49 (1992) 46 bis 52, im Vergleich zu Calcipotriol auf ihre Eignung zur Behandlung von Psoriasis nicht nur bewertet, sondern auch strukturell gegenübergestellt sind (vgl. a. a. O. S. 46 Keywords i. V. m. S. 48 re. Sp. Abs. 2, S. 49 li. Sp. le. Abs., S. 50 re. Sp. Abs. 1 bis 2).

Deshalb wird der im Zuge der Entwicklung einer topischen Formulierung des Calcipotriols für die Behandlung von Psoriasis befasste Fachmann bei Stabilitätsproblemen gerade auf solche Erkenntnisse und Lösungsmöglichkeiten zur Verbesserung der Stabilität zurückgreifen, die bereits bei anderen zur Behandlung von Psoriasis in Betracht gezogenen Vitamin D Analoga erfolgreich waren und deshalb nach Ansatzpunkten zur Lösung des Stabilitätsproblems gerade bei den in der betreffenden Arbeit von K. Kragballe abgehandelten $1\alpha,25\text{-}$

(OH)₂-D₃, 1 α ,24-(OH)₂-D₃ und 1 α -OH-D₃ recherchieren. Dass diese Vitamin D Analoga aufgrund ihrer hypercalcämischen Wirkung und damit einem auch bei topischer Applikation gegenüber Calcipotriol ungünstigerem therapeutischen Index offenbar weniger zur Psoriasis Behandlung geeignet sind als Calcipotriol, ist für die Stabilitätsfrage unbeachtlich und vermag deshalb den Fachmann nicht von einer Übertragung dieser Lehren auf Calcipotriol abzuhalten.

Auch in den gegenüber Calcipotriol unterschiedlichen Primärstrukturen der Vitamin D Analoga der Ni 8 bis Ni 10 ist nichts erkennbar, was den Fachmann hätte davon abhalten können, entsprechend der Lehren der Ni 8 bis Ni 10 vorzugehen und in Analogie dazu die Bildung eines Monohydrats von Calcipotriol zur Lösung des Stabilitätsproblems in Erwägung zu ziehen.

Die strukturellen Unterschiede des Calcipotriols, das, gegenüber 1 α ,25-(OH)₂-D₃ und 1 α ,24-(OH)₂-D₃, bei gleicher Anzahl an Hydroxylgruppen, einen Cyclopropylring und eine zusätzliche Doppelbindung in der Seitenkette aufweist,

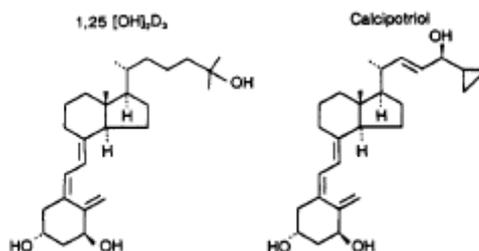


Fig. 1. Structural formulas of 1,25-(OH)₂-D₃ and calcipotriol.

(Elektronischer Fotoausschnitt aus K. Kragballe, J. Cell.Biochem. 49 (1992) 46-52), S. 49 li. Sp. le. Abs.), geben dem Fachmann keinen Anlass, von der Lehre der Ni 8 bis Ni 10 Abstand zu nehmen. Denn weder ein Positionswechsel einer der Hydroxylgruppen vom C-25 (vgl. Ni 9) zum C-24 des 1 α ,24-(OH)₂-D₃ (vgl. Ni 10) noch die Reduzierung auf lediglich zwei Hydroxylgruppen (vgl. Ni 8), demgegenüber dem niedrigeren Sättigungsgrad und dem Ringschluss zweier vicinaler Methylgruppen zum Cyclopropanring beim Calcipotriol ein erheblich geringerer Einfluss auf die Tendenz zur Anlagerung eines Wassermoleküls beizumessen ist, verhindern die Monohydratbildung. Hinzu kommt, wie dem Fachmann am Priori-

tätstag des Streitpatents geläufig war, dass diese ausgeprägte Tendenz zur Bildung stabiler Monohydrate selbst bei Cholesterin mit nurmehr einer Hydroxylgruppe und einem vollständig ringgeschlossenem Gerüst nicht verloren geht (vgl. hierzu die Ausführungen des Senats unter Punkt II.1).

Soweit die Beklagte auf eine kürzlich ergangene Entscheidung des 3. Senats vom 29. März 2008 - Az. 3 Ni 57/05 - betreffend eine monokline Kristallform des Metazachlor verweist, der - nach ihrer Ansicht - ein dem vorliegenden Fall des Calcipotriol-Monohydrats vergleichbarer Sachverhalt zugrunde liege, kann sich der Senat dieser Ansicht nicht anschließen. Denn bei Metazachlor existierten im strukturell und hinsichtlich der Anwendung nächstkommenden Stand der Technik, anders als im vorliegenden Fall bei Calcipotriol, keinerlei Hinweise oder Anregungen zur Lösung der zugrunde liegenden Aufgabe in Form einer vorteilhaften Kristall- bzw. Stoffform, speziell einer monoklinen Kristallform.

d) Der auf eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Calcipotriol-Monohydrat gerichtete Patentanspruch 2 sowie die darauf rückbezogenen Unteransprüche 3 bis 5 weisen keine über den Stand der Technik hinausgehenden gesonderten Merkmale auf und haben deshalb mangels erfinderischer Tätigkeit ebenfalls keinen Bestand.

Die aufgrund ihrer Stabilität besondere Eignung kristalliner Monohydrate von Vitamin D Analoga für pharmazeutische Zusammensetzungen ergibt sich, wie bereits zuvor ausgeführt, aus den Druckschriften Ni 8 bis Ni 10 und hat deshalb auch für das entsprechende Monohydrat des Calcipotriols nahegelegen. Entsprechendes gilt unter Berücksichtigung der Lehre der Ni 5, die allgemein auf die Verwendung von Vitamin D Analoga zur Behandlung von Akne gerichtet ist, auch für die Formulierung des darin unter anderem beispielhaft abgehandelten Calcipotriols als Creme oder Gel mit einem Wirkstoffgehalt von 1 bis 100 µg/g (vgl. Ni 5 z. B. S. 3 Z. 30 bis 32).

III.

Was die Hilfsanträge 1 und 2 anbelangt, so hat der angegriffene Gegenstand des Streitpatents auch in diesen geänderten Fassungen keinen Bestand.

1. Patentanspruch 1 in der gemäß Hilfsantrag 1 verteidigten Fassung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Calcipotriol-Monohydrat und unterscheidet sich von dem Gegenstand des Patentanspruchs 2 in der erteilten und damit nach Hauptantrag verteidigten Fassung dadurch, dass das Calcipotriol-Monohydrat zuvor durch ein Nassmahlverfahren für die Zubereitung der pharmazeutischen Zusammensetzung aufbereitet wurde.

Eine solche Aufbereitungsmaßnahme zählt zu den üblichen Maßnahmen im Zuge der Zubereitung von Feststoffen für pharmazeutische Zusammensetzungen, so dass eine Anwendung einer solchen Arbeitsweise auf Calcipotriol-Monohydrat für den Fachmann nahegelegen hat. Darüberhinaus war für Calcipotriol die Aufbereitung in einem Mahlverfahren im Zuge der Zubereitung von Cremes, und zwar auf eine Teilchengröße von weniger als 5 µm, bereits vorbeschrieben, wobei allerdings eine Angabe dahingehend fehlt, ob es sich dabei möglicherweise um ein Nassmahlverfahren gehandelt hat (vgl. Ni 5 S. 6 Beisp. 4 Z 27 bis 30).

Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 beruht deshalb nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Entsprechendes gilt für die darauf rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 4, die demgegenüber und gegenüber den Patentansprüchen 3 bis 5 nach Hauptantrag kein weiteres Merkmal aufweisen.

2. Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 2 ist die Verwendung von Calcipotriol-Monohydrat in einem Nassmahlverfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die Frage, ob der Übergang von einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend Calcipotriol-Monohydrat gemäß den erteilten Patentansprüchen 2 bis 5 zu einem Verfahren zur Herstellung dieses Erzeugnisses eine Schutzbereichserweiterung darstellt (vgl. hierzu Schulte PatG, 8. Aufl., § 1 Rdn. 203), bedarf hier keiner abschließenden Erörterung, denn der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 2 beruht jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Wie bereits zu Hilfsantrag 1 ausgeführt, handelt es sich bei der Nassvermahlung eines in Festform vorliegenden Wirkstoffs im Zuge der Zubereitung einer pharmazeutischen Zusammensetzung um eine übliche, dem Fachwissen zuzuordnende Arbeitsweise, deren Einsatz auch bei der Formulierung von Calcipotriol-Monohydrat nahegelegen hat, zumal bereits aus dem vorveröffentlichten Stand der Technik betreffend Calcipotriol dessen Vermahlen auf Partikelgrößen von unter 5 µm für die Zubereitung von Cremes und damit einer topisch anzuwendenden Formulierung bekannt war (vgl. Ni 5 S. 6 Beisp. 4 Z. 27 bis 28).

Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 beruht deshalb nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Entsprechendes gilt für die darauf rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 4, die demgegenüber und gegenüber den Patentansprüchen 3 bis 5 nach Hauptantrag kein weiteres Merkmal aufweisen.

IV.

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 auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Dr. Schermer

Engels

Dr. Egerer

Dr. Maksymiw

Zettler

Pr