



BUNDESPATENTGERICHT

15 W (pat) 353/05

(Aktenzeichen)

An Verkündungs Statt
zugestellt am

6. April 2009

...

BESCHLUSS

In der Einspruchssache

betreffend das Patent 41 21 115

...

hat der 15. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 15. Januar 2009 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Feuerlein und der Richter Harrer, Dr. Egerer und Dr. Lange

beschlossen:

Das Patent 41 21 115 wird widerrufen.

Gründe

I.

Auf die am 26. Juni 1991 eingereichte Patentanmeldung hat das Deutsche Patent- und Markenamt das Patent 41 21 115 mit der Bezeichnung

„Gemische sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide und mit niedrigem Molekulargewicht, deren Herstellungsverfahren und Verwendung“

erteilt. Veröffentlichungstag der Patenterteilung ist der 25. Mai 2005.

Im Verlauf des Prüfungsverfahrens vor dem Deutschen Patent- und Markenamt hat die Anmelderin die Teilung der Patentanmeldung P 41 21 115.4 erklärt. Die Teilanmeldung ist unter dem Aktenzeichen P 41 43 695.4 anhängig.

Die zueinander in Nebenordnung stehenden Patentansprüche 1, 3 und 10 gemäß Streitpatent haben folgenden Wortlaut:

1. Gemische sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide, **dadurch gekennzeichnet**,
 - dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht besitzen, das geringer ist als dasjenige des Heparins,
 - dass sie zwischen 9 und 20 % Ketten mit einem Molekulargewicht von geringer als 2000 Dalton und zwischen 5 und 20 % Ketten mit einem Molekulargewicht von höher als 8000 Dalton besitzen,

- dass in ihnen das Verhältnis gewichtsmittleres Molekulargewicht/zahlenmittleres Molekulargewicht zwischen 1,3 und 1,6 beträgt,
- dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht zwischen etwa 3500 Dalton und etwa 5500 Dalton besitzen und
- dass sie weniger als 2 % Dermatansulfat enthalten.

3. Verfahren zur Herstellung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man die folgenden Stufen durchführt:

- man in einer ersten Stufe in wässrigem Milieu ein Heparin mit einem langkettigen, quaternären Ammoniumsalz in ein Salz überführt,
- man in einer zweiten Stufe das so erhaltene Salz verestert, um einen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 % und 14 % zu bilden, und
- man in einer dritten Stufe den erhaltenen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 und 14 % depolymerisiert, worin man
 - die zweite Stufe in einem chlorierten, organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Chlorderivats durchführt, indem man 1 Gew.-Teil des Heparinsalzes mit etwa 1 Vol.-Teil eines Chlorderivats in dem Medium von 3 bis 5 Vol.-Teilen des chlorierten, organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 25 und 45°C mischt, und
 - die dritte Stufe durchführt, indem man den Ester mit einer starken Base in wässriger Lösung behandelt, in der das Gewichtsverhältnis Base/Ester zwischen 0,05 und 0,2 beträgt, das Gewichtsverhältnis Wasser/Ester zwischen 15 und 30 beträgt, wobei man die Temperatur des Milieus auf einen Wert zwischen 50 und 70°C einstellt und die Reaktion während einer Dauer von 30 Minuten bis 3 Stunden durchführt.

10. Verwendung der Gemische der sulfatierten Polysaccharide gemäß den Ansprüchen 1 oder 2 zur Herstellung antithrombotischer Zusammensetzungen.

Wegen des Wortlauts der auf die Patentansprüche 1, 3 und 10 unmittelbar oder mittelbar rückbezogenen Unteransprüche 2, 4 bis 9 sowie 11, jeweils in der erteilten Fassung, wird auf die DE 41 21 115 B9 verwiesen.

Gegen die Patenterteilung haben die C... S.p.A. in C1... (MI) (I), mit Schriftsatz vom 22. August 2005, eingegangen am 23. August 2005, die H... AG in H1..., mit Schriftsatz vom 24. August 2005, eingegangen per Telefax am 24. August 2005, die O... SPA (I) mit Schriftsatz vom 25. August 2005, eingegangen am 25. August 2005, sowie die r... GmbH in U..., mit Schriftsatz vom 25. August 2005, eingegangen am 25. August 2005, Einspruch erhoben und jeweils beantragt, das Patent in vollem Umfang zu widerrufen.

Die Einsprechenden gründen ihren Einspruch jeweils auf mangelnde Neuheit und mangelnde erfinderische Tätigkeit und nennen hierzu unter anderem die Druckschriften

- (1) EP 40 144 A1
- (2) J. Pharm. Sci. 79 (1990) 339-343
- (19) EP 133 078 A1
- (21) Ann. N.Y. Acad. Sci. 556 (1989) 333-353
- (31a) DE-AS 1 228 241
- (31b) FR 2739 M
- (32) DE-AS 1 242 203.

Zur fehlenden Neuheit stützen sich die Einsprechenden außerdem auf offenkundige Vorbenutzung durch die Handelsprodukte Lovenox®, Clexane® und auch

PK 10169. Die Einsprechende IV hat diesbezüglich beantragt, das Gericht möge der Patentinhaberin aufgeben, die Zulassungsunterlagen aus dem Jahr 1987 betreffend das Handelprodukt Lovenox® herauszugeben und stützt ihren Antrag auf § 142 ZPO.

Darüber hinaus hat die Einsprechende III vorgebracht, die streitpatentgemäße Erfindung sei betreffend des beanspruchten Verfahrens in Bezug auf den Veresterungsgrad nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Insbesondere beschreibe das Streitpatent in keiner Weise, was unter „Veresterungsgrad“ zu verstehen sei, und dieser Wert könne von einem Fachmann auf unterschiedliche Weise berechnet werden. Aus der betreffenden Offenbarungsstelle der Streitpatentschrift gehe nur hervor, dass im Falle des Benzylesters die Menge des vom Ester abhydrolysierten Benzylalkohols gemessen werde, jedoch nicht, wie der Veresterungsgrad ausgehend von den so ermittelten Gramm Benzylalkohol berechnet werde.

Die Patentinhaberin hat dem Vorbringen der Einsprechenden mit Schriftsatz vom 1. Dezember 2005 widersprochen und beantragt, die Einsprüche zurückzuweisen und das Patent in vollem Umfang aufrecht zu erhalten, hilfsweise mündliche Verhandlung anzuberaumen.

Mit Zwischenverfügung des Senats vom 19. Juli 2006 wurde den Verfahrensbeteiligten mitgeteilt, dass die vorveröffentlichte Druckschrift Ann. N.Y. Acad. Sci. 556 (1989) 333-353, darin insbesondere das Präparat NOVO LMWH, Table 3 S. 338, Table 4 S. 339, von Bedeutung sein dürfte.

Mit Schriftsatz vom 30. November 2006 hat die Patentinhaberin zu den vorgebrachten Einspruchsgründen Stellung genommen. Der Gegenstand des Streitpatents sei gegenüber den vorgebrachten Druckschriften und Dokumenten nicht nur neu, sondern beruhe demgegenüber auch auf einer erfinderischen Tätigkeit. Zur mangelnden Offenbarung betreffend den Veresterungsgrad des beanspruchten

Verfahrens hat sie unter anderem ausgeführt, das Streitpatent beschreibe, wie der Veresterungsgrad bestimmt werde und zwar - am Beispiel des Benzylesters - als das Verhältnis zwischen der Benzylalkoholmenge, freigesetzt während der Verseifung bei 0°C, bestimmt durch HPLC-Messungen, und dem Gewicht des Esters, wobei eine solche Bestimmung routinemäßig möglich sei (vgl. Schrifts. v. 30. November 2006 S. 48 bis 50).

Des Weiteren hat die Patentinhaberin mit Schriftsatz vom 8. Januar 2009 beantragt, den Verhandlungstermin vom 15. Januar 2009 zu verschieben und einen neuen Termin erst dann anzuberaumen, wenn die schriftliche Begründung des kürzlich ergangenen Urteils des Bundesgerichtshofs in der Sache X ZR 89/07 „Olanzapin“ vorliegt.

Sie begründet ihren Antrag auf Terminverschiebung im Wesentlichen damit, dass in dem genannten Urteil mit Begründung mit hoher Wahrscheinlichkeit rechtsfortbildende Gründe zu erwarten seien, zum Beispiel dazu, was Zahlenbereiche dem Fachmann in einer Vorveröffentlichung offenbaren, im Zusammenhang mit der BGH-Entscheidung „Elektrische Steckverbindung“, sowie zum Beispiel dazu, was der Fachmann in Gedanken ohne Weiteres mitliest, auch in Verbindung mit der BGH-Entscheidung „Fluoran“, und damit zu eben jener Auslegungsfrage von Entgegenhaltungen, die die Einsprechenden in ihren Einspruchsschriftsätzen aufwerfen, indem sie von „immanenten“ bzw. „inhärenten“ bzw. „impliziten“ Merkmalen sprechen.

Die Patentinhaberin legt zur Stützung ihres Vorbringens außerdem folgende Druckschriften und Dokumente vor:

- (35) Entscheidung des Europäischen Patentamts zum Widerruf des europäischen Patents EP 40 144 B1
- (35a) Deutsche Übersetzung von (35)

- (36) Versuchsbericht Dr. Viskov - Nacharbeitung der Beispiele 6 bis 8 von (1)
- (37) Englische Übersetzung des Gerichtsgutachtens im italienischen Verfahren vom 28.7.2003
- (38) Fareed et al., Seminars in Thrombosis and Hemostasis 15 (1989) 440
- (39) Fareed et al., Haemostasis 18: Suppl. 3 (1988) 3
- (40) Pharmacopée Européenne - Tinzaparin-Natrium
- (41) Entscheidung des Zivilgerichts Mailand zum korrespondierenden italienischen Patent 1.248.557
- (41a) Englische Übersetzung von (41)
- (42) Béguin et al., Thromb. Haemost. 61 (1989) 30
- (43) EP 337 327 A1
- (44) MI 2003 A 0016 79
- (44a) Englische Übersetzung von (44)
- (45) Schriftsatz von Sanofi-Aventis vor dem US Court of Appeal
- (46) Römpf's Chemie-Lexikon, 10. Aufl., S. 4558, Tinzaparin-Natrium
- (P1) Declaration Prof. J. Fareed vom 16.12.2008 mit Anlagen (115 Blatt)
- (P2) Enoxaparin, Zulassung USA (1 Blatt)
- (P3) Tinzaparin, Zulassung USA (4 Blatt)
- (P4) American Heart Journal 146 (2003) 304-310
- (P5) American Heart Journal 150 (2005) 385-391
- (P6) JAAC 41 No.4 Suppl S (2003) 55S-61S.

In der mündlichen Verhandlung am 15. Januar 2009 verteidigt die Patentinhaberin das Patent gemäß Hauptantrag mit den Patentansprüchen 1 bis 11 in der erteilten Fassung. Hilfsweise verteidigt sie das Patent mit den Anspruchsfassungen der in der mündlichen Verhandlung überreichten Hilfsanträge 1 bis 3 folgenden Wortlauts:

Hilfsantrag 1:

„1. Gemische sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide, dadurch gekennzeichnet,

- dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht besitzen, das geringer ist als dasjenige des Heparins,

- dass sie zwischen 9 und 20 % Ketten mit einem Molekulargewicht von geringer als 2000 Dalton und zwischen 5 und 20 % Ketten mit einem Molekulargewicht von höher als 8000 Dalton besitzen,

- dass in ihnen das Verhältnis gewichtsmittleres Molekulargewicht/zahlenmittleres Molekulargewicht zwischen 1,3 und 1,6 beträgt,

- dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht zwischen etwa 3500 Dalton und etwa 5500 Dalton besitzen und

- dass sie weniger als 2 % Dermatansulfat enthalten, erhältlich durch ein Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass man die folgenden Stufen durchführt:

- man in einer ersten Stufe in wässrigem Milieu ein Heparin mit einem langkettigen, quaternären Ammoniumsalz in ein Salz überführt,

- man in einer zweiten Stufe das so erhaltene Salz verestert, um einen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 % und 14 % zu bilden, und

- man in einer dritten Stufe den erhaltenen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 und 14 % depolymerisiert, worin man

- die zweite Stufe in einem chlorierten, organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Chlorderivats durchführt, indem man 1 Gew.-Teil des Heparinsalzes mit etwa 1 Vol.-Teil eines Chlorderivats in dem Medium von 3 bis 5 Vol.-Teilen des

chlorierten, organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 25 und 45°C mischt, und

- die dritte Stufe durchführt, indem man den Ester mit einer starken Base in wässriger Lösung behandelt, in der das Gewichtsverhältnis Base/Ester zwischen 0,05 und 0,2 beträgt, das Gewichtsverhältnis Wasser/Ester zwischen 15 und 30 beträgt, wobei man die Temperatur des Milieus auf einen Wert zwischen 50 und 70°C einstellt und die Reaktion während einer Dauer von 30 Minuten bis 3 Stunden durchführt.

2. Gemische gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ketten der sulfatierten Polysaccharide eine 2-O-Sulfo-4-enopyranosuronsäure an einem ihrer Enden aufweisen.

3. Verwendung der Gemische der sulfatierten Polysaccharide gemäß den Ansprüchen 1 oder 2 zur Herstellung antithrombotischer Zusammensetzungen.

4. Verwendung gemäß Anspruch 3 zur Herstellung therapeutischer Zusammensetzungen für die Vorbeugung von venösen Thrombosen im post-operativen Bereich.“

Hilfsantrag 2:

- „1. Verwendung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide aus der Schleimhaut des Schweins, dadurch gekennzeichnet,
- dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht besitzen, das geringer ist als dasjenige des Heparins,

- dass sie zwischen 11,2 und 20 % Ketten mit einem Molekulargewicht von geringer als 2000 Dalton und zwischen 5 und 19 % Ketten mit einem Molekulargewicht von höher als 8000 Dalton besitzen,
 - dass in ihnen das Verhältnis gewichtsmittleres Molekulargewicht/zahlenmittleres Molekulargewicht zwischen 1,3 und 1,6 beträgt,
 - dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht zwischen etwa 3500 Dalton und etwa 5500 Dalton besitzen und
 - dass sie weniger als 2 % Dermatansulfat enthalten,
- erhältlich durch ein Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass man die folgenden Stufen durchführt:
- man in einer ersten Stufe in wässrigem Milieu ein Heparin aus der Schleimhaut des Schweins mit einem langkettigen, quaternären Ammoniumsalz in ein Salz überführt,
 - man in einer zweiten Stufe das so erhaltene Salz verestert, um einen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 % und 14 % zu bilden, und
 - man in einer dritten Stufe den erhaltenen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 und 14 % depolymerisiert, worin man
 - die zweite Stufe in einem chlorierten, organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Chlorderivats durchführt, indem man 1 Gew.-Teil des Heparinsalzes mit etwa 1 Vol.-Teil eines Chlorderivats in dem Medium von 3 bis 5 Vol.-Teilen des chlorierten, organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 25 und 45°C mischt, und
 - die dritte Stufe durchführt, indem man den Ester mit einer starken Base in wässriger Lösung behandelt, in der das Gewichtsverhältnis Base/Ester zwischen 0,05 und 0,2 beträgt, das Gewichtsverhältnis Wasser/Ester zwischen 15 und 30 beträgt, wobei man die Temperatur des Milieus auf einen

Wert zwischen 50 und 70°C einstellt und die Reaktion während einer Dauer von 30 Minuten bis 3 Stunden durchführt, als antithrombotisches Mittel.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ketten der sulfatierten Polysaccharide eine 2-O-Sulfo-4-enopyranosuronsäure an einem ihrer Enden aufweisen.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 für die Vorbeugung von venösen Thrombosen im post-operativen Bereich.“

Hilfsantrag 3:

„1. Verwendung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide aus der Schleimhaut des Schweins, dadurch gekennzeichnet,

- dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht besitzen, das geringer ist als dasjenige des Heparins,
 - dass sie zwischen 11,2 und 20 % Ketten mit einem Molekulargewicht von geringer als 2000 Dalton und zwischen 5 und 19 % Ketten mit einem Molekulargewicht von höher als 8000 Dalton besitzen,
 - dass in ihnen das Verhältnis gewichtsmittleres Molekulargewicht/zahlenmittleres Molekulargewicht zwischen 1,3 und 1,6 beträgt,
 - dass sie ein gewichtsmittleres Molekulargewicht zwischen etwa 3500 Dalton und etwa 5500 Dalton besitzen und
 - dass sie weniger als 2 % Dermatansulfat enthalten,
- erhältlich durch ein Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass man die folgenden Stufen durchführt:

- man in einer ersten Stufe in wässrigem Milieu ein Heparin aus der Schleimhaut des Schweins mit einem langkettigen, quaternären Ammoniumsalz in ein Salz überführt,
- man in einer zweiten Stufe das so erhaltene Salz verestert, um einen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 % und 14 % zu bilden, und
- man in einer dritten Stufe den erhaltenen Ester mit einem Veresterungsgrad zwischen 9,5 und 14 % depolymerisiert, worin man
 - die zweite Stufe in einem chlorierten, organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Chlorderivats durchführt, indem man 1 Gew.-Teil des Heparinsalzes mit etwa 1 Vol.-Teil eines Chlorderivats in dem Medium von 3 bis 5 Vol.-Teilen des chlorierten, organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 25 und 45°C mischt, und
 - die dritte Stufe durchführt, indem man den Ester mit einer starken Base in wässriger Lösung behandelt, in der das Gewichtsverhältnis Base/Ester zwischen 0,05 und 0,2 beträgt, das Gewichtsverhältnis Wasser/Ester zwischen 15 und 30 beträgt, wobei man die Temperatur des Milieus auf einen Wert zwischen 50 und 70°C einstellt und die Reaktion während einer Dauer von 30 Minuten bis 3 Stunden durchführt,als antithrombotisches Mittel für die Verhütung arterieller thrombotischer Unfälle im Fall eines Herzinfarkts.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ketten der sulfatierten Polysaccharide eine 2-O-Sulfo-4-enopyranosuronsäure an einem ihrer Enden aufweisen.“

Die Patentinhaberin führt hierzu unter anderem aus, der nunmehr im Hilfsantrag 1 formulierte product-by-process Anspruch enthalte als obligates Merkmal die Bestimmung und Einstellung des Veresterungsgrades des Heparins auf einen Wert

von 9,5 bis 14 % in der zweiten Reaktionsstufe. Diese Kontrolle des Veresterungsgrades während der Veresterungsreaktion sei zur Herstellung der beanspruchten Gemische mit den besonderen stofflichen Merkmalen deshalb erforderlich, weil insbesondere aufgrund der schwankenden Beschaffenheit des Heparin-Ausgangsmaterials die Einhaltung eines Veresterungsgrads von 9,5 bis 14 % allein durch die Reaktionsbedingungen in der zweiten Reaktionsstufe, wie sie beispielsweise in den Druckschriften (1) oder (19) beschrieben sind, nicht ausreiche. Dem Stand der Technik und damit auch den Druckschriften (1) oder (19) sei hingegen die streitpatentgemäße Lehre zur Steuerung des Veresterungsgrades und damit der stofflichen Beschaffenheit des Heparinesters als Zwischenprodukt nicht zu entnehmen, so dass es vor dem Prioritätstag des Streitpatents auch nicht möglich gewesen sei, auf zuverlässige Weise zu niedermolekularen Heparinpräparaten mit den besonderen stofflichen Merkmalen gemäß Streitpatent zu gelangen. Diesbezüglich verweist die Patentinhaberin insbesondere auf die stofflichen Merkmale der in den Druckschriften (1) und (19) erhaltenen niedermolekularen Heparinpräparate (vgl. (1) S. 24 bis 25 Tabelle B; (19) S. 7 Tabelle).

Was die Hilfsanträge 2 und 3 anbelange, so sei die Verwendung der betreffenden Gemische sowohl als antithrombotisches Mittel per se als auch als antithrombotisches Mittel mit der besonderen Indikation der Verhütung arterieller thrombotischer Unfälle im Fall eines Herzinfarkts gegenüber dem vorgebrachten Stand der Technik nicht nur neu sondern demgegenüber auch erfinderisch.

Die in den Hilfsanträgen 2 und 3 bezüglich der Ketten mit Molekulargewicht geringer als 2000 Dalton sowie der Ketten mit einem Molekulargewicht höher als 8000 Dalton vorgenommene Bereichseinschränkung sei im Hinblick auf die Ausführungsbeispiele unter Berücksichtigung der einschlägigen Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs, insbesondere BGH-Crackkatalysator, zulässig.

In der mündlichen Verhandlung führt die Einsprechende I hierzu in formaler Hinsicht aus, die in den Hilfsanträgen 2 und 3 vorgenommenen Einschränkungen der Kettenbereiche seien unzulässig, weil nicht im Zusammenhang offenbart. Auch eine Kontrolle des Veresterungsgrads während der Veresterungsreaktion zur

Steuerung des Veresterungsgrads sei nicht offenbart. Das Streitpatent offenbare lediglich, dass man das Depolymerisationsniveau und somit die molekularen Eigenschaften des Endprodukts kontrollieren könne, indem man auf den Veresterungsgrad dadurch einwirke, dass man die Anteile der verschiedenen Reagenzien und die Temperatur und Reaktionsdauer im vorgegebenen Bereich kontrolliere. Hierzu verweist sie auf die Abschnitte [0033], [0034], [0037] sowie [0039] der Streitpatentschrift. Dementsprechend werde in den Ausführungsbeispielen des Streitpatents der Veresterungsgrad erst nach Beendigung und Aufarbeitung der Reaktionslösung bestimmt.

Im Übrigen spiele auch die Beschaffenheit des Ausgangsheparins für die Einhaltung des Veresterungsgrades nicht die Rolle, die ihr die Patentinhaberin beimesse. Vielmehr könne man ausgehend von Schweineheparin mit MW von 12 bis 16 kD unter Anwendung der Arbeitsweisen der Druckschriften (1) oder (19) ohne Weiteres zu den beanspruchten Gemischen gelangen, so dass weder das beanspruchte Verfahren noch die danach erhaltenen Gemische sulfatierter Polysaccharide neu seien. Die Verwendung gemäß den Hilfsanträgen 2 und 3 beruhe nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die Patentinhaberin legt in der mündlichen Verhandlung folgende schriftlich formulierte Rechtsfrage vor:

„Kann ein in einer Vorveröffentlichung beschriebenes Verfahren, welches nachweislich zu Produkten mit anderen Produktparametern als beansprucht führt, dennoch implizit einen product-by-process-Anspruch gerichtet auf ein mit deutlich abweichenden Parametern gekennzeichnetes Produkt neuheitsschädlich vorwegnehmen?“

Die Patentinhaberin beantragt,

das Patent in der erteilten Fassung aufrecht zu erhalten,
hilfsweise,
das Patent beschränkt aufrechtzuerhalten auf der Grundlage der
Patentansprüche und jeweils angepasster Beschreibung gemäß
einem der Hilfsanträge 1 bis 3, jeweils überreicht in der mündli-
chen Verhandlung am 15. Januar 2009.

Außerdem beantragt sie, die Rechtsbeschwerde zu der schriftlich vorgelegten
Rechtsfrage zuzulassen.

Die Einsprechende beantragt,

das Patent zu widerrufen.

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Beteiligten wird auf den Inhalt
der Akten verwiesen.

II.

Der Senat entscheidet im Einspruchsverfahren auf Grund mündlicher Verhandlung
in entsprechender Anwendung von § 78 und § 147 (3) PatG, nachdem die Betei-
ligten Terminsanträge gestellt haben (vgl. auch BPatG 34. Senat, Mitt. 2002, 417).
Das Bundespatentgericht bleibt auch nach Wegfall des § 147 Abs. 3 PatG für die
Entscheidung über die Einsprüche zuständig, die in der Zeit vom 1. Januar 2002
bis zum 30. Juni 2006 eingelegt worden sind. Es bestehen weder Zweifel an der
Verfassungsmäßigkeit des § 147 Abs. 3 PatG (BGH GRUR 2007, 859 - Informati-
onsübermittlungsverfahren I), noch berührt die Aufhebung der Bestimmung ihre
Geltung für alle bereits tatbestandlich erfassten Fälle (BPatG 19 W (pat) 344/04

und 23 W (pat) 313/03). Nach dem allgemeinen verfahrensrechtlichen Grundsatz der perpetuatio fori (§ 261 Abs. 3 Nr. 2 ZPO) besteht eine einmal begründete gerichtliche Zuständigkeit vielmehr fort, solange der Gesetzgeber nichts anderes bestimmt hat (BGH GRUR 2007, 862 - Informationsübermittlungsverfahren II; bestätigt durch: BGH GRUR 2009, 184 - Ventilsteuerung).

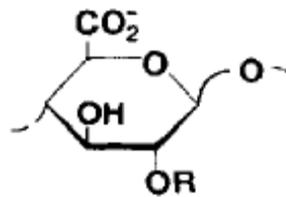
III.

Die zulässigen Einsprüche haben in der Sache Erfolg und führen zum Widerruf des Patents.

Dem Antrag der Einsprechenden auf Widerruf des Streitpatents in vollem Umfang ist stattzugeben. Denn sowohl einem Gemisch und einem Verfahren zur Herstellung sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide gemäß den Patentansprüchen 1 und 3 nach Hauptantrag als auch einem betreffenden Gemisch nach Hilfsantrag 1, das die stofflichen Merkmale des Patentspruchs 1 gemäß Hauptantrag aufweist und erhältlich ist durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Patentspruchs 3 gemäß Hauptantrag, mangelt es jedenfalls an der erforderlichen Neuheit gegenüber der vorveröffentlichten EP 133 078 A1 (19), während die Verwendung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide nach den Hilfsanträgen 2 oder 3 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

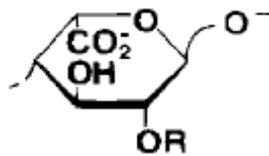
1. Natürlich vorkommendes Heparin ist aus verschiedenen Monosaccharid-Einheiten aufgebaut, die neben Carboxylatgruppen auch Sulfatgruppen tragen können:

β -D-Glucuronsäure, ggf. sulfatiert



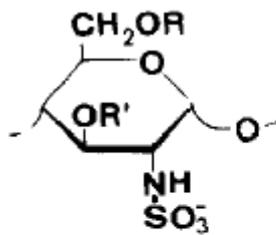
- a $R = H$
- b $R = SO_3^-$

α -L-Iduronsäure, ggf. sulfatiert



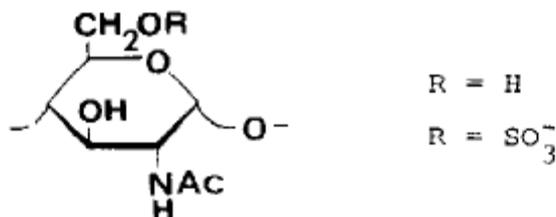
- a $R = H$
- b $R = SO_3^-$

D-Glucosamin-N-Sulfat, ggf. mehrfach O-sulfatiert



- a $R = R' = H$
- b $R = SO_3^-$
 $R' = H$
- c $R = R' = SO_3^-$
- d $R = H$
 $R' = SO_3^-$

D-N-Acetyl-Glucosamin, ggf. O-sulfatiert



Dabei schwanken der Carboxylatgehalt und der Sulfatierungsgrad in Abhängigkeit von der Herkunft des Heparins und der Art und Anzahl der Monosaccharid-Einheiten pro Heparinmolekül. Diese Strukturteile finden sich auch in den Gemischen sulfatierter Polysaccharide wieder, die gemäß Streitpatent oder gemäß dem Stand der Technik aus Heparin hergestellt und als niedermolekulares Heparin bzw. als „low-molecular-weight heparin“ (LMWH) bezeichnet werden.

Davon hängen auch die Molekulargewichte der jeweiligen Monosaccharid-Einheiten und der daraus aufgebauten Oligo- bzw. Polysaccharide ab. Das Molekulargewicht der einzelnen Monosaccharid-Einheiten liegt in Abhängigkeit von dem jeweiligen Substitutionsmuster zwischen etwa 180 bis 420.

Auch das 4-Enopyranosuronsäure-Strukturteil (vgl. hierzu Streitpatent Anspr. 2) findet sich in den aus nativem Heparin hergestellten niedermolekularen Gemischen sulfatierter Polysaccharide des Standes der Technik unabhängig davon, ob sie durch alkalische Depolymerisation (vgl. (19) Anspr. 1) oder durch enzymatische Spaltung erhalten werden (Anmerkung des Senats, vgl. gutachtlich hierzu die mit Schrifts. v. 8. Januar 2009 eingereichte Druckschrift P3 betreffend das durch Heparinase kontrolliert depolymerisierte niedermolekulare Heparin-Präparat Tinzaparin-Na).

Das gemäß Streitpatent als Ausgangsprodukt zu verwendende Heparin stammt vorzugsweise vom Schwein (vgl. DE 41 21 115 B9 [0026]) und weist üblicherweise ein gewichtsmittleres Molekulargewicht von 12 000 bis 16 000 Dalton auf (vgl.

z. B. (1) S. 12 Z. 6 bis 10 sowie 24 bis 30; (19) S. 4 Z. 13 bis 15; (21) S. 335 Präparat 9 i. V. m. S. 337 Fig. 1, S. 338 Fig. 2, S. 339 Table 4).

Als Fachmann ist ein Chemiker oder ein Biochemiker mit besonderen Kenntnissen und Erfahrung auf dem Gebiet der Kohlenhydrate zu definieren, der mit der Isolierung, Weiterverarbeitung und Analytik von Heparin sowie mit dessen Anwendung auf pharmazeutischem Gebiet befasst und vertraut ist.

2. Zur Offenbarung der Anspruchsfassungen der einzelnen Anträge ist Folgendes festzustellen.

a) Die Patentansprüche 1 bis 11 nach Hauptantrag und damit in der erteilten Fassung ergeben sich aus den ursprünglichen Unterlagen (vgl. PA Bl. 5 bis 29, Anspr. 1 i. V. m. 2 und 3, 4, 5 i. V. m. 6 sowie 8 bis 12, 7, 13 bis 15).

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 ergibt sich aus der Verknüpfung der ursprünglichen Patentansprüche 1 bis 3 mit den ursprünglichen Patentansprüchen 5, 8 bis 12, sowie aus der erteilten Fassung des Streitpatents, Patentanspruch 1 verknüpft mit Patentanspruch 3, ebenso die Patentansprüche 2 bis 4 (vgl. PA Bl. 5 bis 29; DE 41 21 115 B9 S. 8).

b) In den jeweils auf die Verwendung der betreffenden Gemische sulfatierter Polysaccharide gerichteten Patentansprüche 1 der Hilfsanträge 2 und 3 sind die Merkmale „für die Verhütung arterieller thrombotischer Unfälle im Fall eines Herzinfarkts“ und/oder „aus der Schleimhaut des Schweines“ aus der Beschreibung hinzugenommen worden. Diese aus der Beschreibung hinzugenommenen Merkmale ergeben sich sowohl aus den ursprünglichen Unterlagen als auch aus der Streitpatentschrift (vgl. PA Bl. 5 bis 29, insbes. S. 10 Abs. 3 sowie S. 15 Abs. 1; DE 41 21 115 B9, insbes. S. 4 [0026] sowie S. 5 [0051]) und sind deshalb zulässig.

Ob die in Hilfsantrag 2 und in Hilfsantrag 3 des Weiteren vorgenommenen Bereichseinschränkungen betreffend die Prozentbereiche der Ketten mit einem Molekulargewicht geringer als 2000 Dalton und der Ketten mit einem Molekulargewicht höher als 8000 Dalton, wie die Einsprechende in der mündlichen Verhandlung vorgebracht hat, wegen der damit zwangsläufig verbundenen, jedoch nicht offenbarten Änderungen sowohl in dem gewichtsmittleren Molekulargewicht als auch in dem Verhältnis von gewichtsmittlerem Molekulargewicht zu zahlenmittlerem Molekulargewicht unzulässig sind, auch wenn die vorgenommenen Bereichseinschränkungen der Ketten für sich betrachtet im Hinblick auf die einschlägige Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs an sich als zulässig zu erachten wären, kann dahinstehen. Denn der Senat hat seine Entscheidung über die jeweils auf die Verwendung der Gemische sulfatierter Polysaccharide gerichteten Hilfsanträge 2 und 3 nicht auf diesen geltend gemachten Offenbarungsmangel und die dadurch möglicherweise bedingte Unzulässigkeit dieser Hilfsanträge abgestellt.

3. Was die angegriffene Ausführbarkeit betreffend das Verfahrensmerkmal des Veresterungsgrads anbelangt, so handelt es sich dabei um ein Merkmal, das die Patentinhaberin, neben der Bildung des Heparinsalzes in der ersten Stufe, als entscheidend für die Neuheit sowohl des beanspruchten Verfahrens als auch der nach diesem Verfahren erhältlichen beanspruchten Gemische gegenüber dem Stand der Technik herausgestellt hat (vgl. z. B. Schrifts. v. 30. November 2006, S. 34 le. Abs.).

Zweifelsohne bestimmen sowohl die Reaktion des Heparins mit langkettigen quaternären Ammoniumverbindungen und damit das daraus gebildete, in die Veresterungsreaktion eingesetzte Heparinsalz, als auch die eigentlichen Bedingungen während der Veresterungsreaktion die grundsätzlich veresterbaren Säuregruppen des Heparins und damit den Verlauf und das Ausmaß der Veresterung. Weder aus der allgemeinen Beschreibung noch aus den Ausführungsbeispielen geht allerdings hervor, was unter „Veresterungsgrad“ zu verstehen ist, wie dieser definiert und zu berechnen ist.

Dem Streitpatent ist zwar zu entnehmen, dass der Veresterungsgrad von 9,5 bis 14 % bestimmt wird, indem man den gebildeten Ester durch Ausfällung mit einem Alkohol in Gegenwart von Na-Acetat gewinnt und den Veresterungsgrad hierauf durch HPLC in flüssiger Phase kontrolliert, im Fall des Benzylesters über die Menge des nach Verseifung des Benzylesters bei 0°C erhaltenen Benzylalkohols bestimmt (vgl. DE 41 21 115 B9 S. 5 li. Sp. [0039] i. V. m. S. 6 re. Sp. [0064] sowie S. 7 li. Sp./re. Sp. [0068]). Für eine eindeutige und gegebenenfalls zur Abgrenzung vom Stand der Technik geeignete Bestimmung des Veresterungsgrads fehlen jedoch Angaben dahin, wie der Veresterungsgrad definiert ist und wie er aus der Menge des freigesetzten (Benzyl)Alkohols zu berechnen ist. Es ist fraglich, ob diese Berechnung beispielsweise aus der Molmenge an abhydrolysiertem Benzylalkohol zu der Molmenge an eingesetztem Heparin bzw. Heparin-Benzethoniumsalz, aus der Gewichtsmenge an abhydrolysiertem Benzylalkohol zu der Gewichtsmenge an Heparin bzw. Heparin-Benzethoniumsalz, aus der Gewichtsmenge oder der Molmenge an abhydrolysiertem Benzylalkohol zur Molmenge oder Gewichtsmenge Heparin bzw. dessen Benzethoniumsalzes, oder aus dem Prozentsatz der veresterten Monosaccharidreste im Verhältnis zu nicht veresterten Monosaccharidresten erfolgen soll (vgl. hierzu das Vorbringen der Einsprechenden III, Schrifts. v. 25. August 2005 S. 4 Mitte bis S. 6 Abs. 1).

Zudem fehlt die Angabe der genauen Hydrolysebedingungen, da davon in entscheidender Weise die Menge des nach Hydrolyse bestimmbareren Benzylalkohols abhängt.

Nicht angegeben und damit nicht definiert ist im Streitpatent außerdem, ob der anspruchsgemäße Bereich des Veresterungsgrads auf die Carboxylgruppen oder auf die Sulfatgruppen der Heparinmoleküle oder auf beide Säuregruppen Bezug nimmt, so dass nicht festgelegt ist, welche Gruppen als veresterbar gelten und welcher Wert für diesen Fall zur Berechnung des Veresterungsgrads heranzuziehen ist. Dieser fehlende Bezugswert ist auch schon deshalb nicht ohne Weiteres ermittelbar, weil hierzu die genaue stoffliche Zusammensetzung des Ausgangs-

produkts der Veresterungsstufe, nämlich des Benzethonium-Salzes des Heparins in seiner genauen Struktur bekannt sein müsste.

Sofern sich die Patentinhaberin darauf stützt, dass der Veresterungsgrad - am Beispiel des Benzylesters - als das Verhältnis zwischen der während der Verseifung bei 0°C freigesetzten Benzylalkoholmenge, bestimmt durch HPLC-Messungen, und dem Gewicht des Esters definiert ist, wobei eine solche Bestimmung routinemäßig möglich sei (vgl. Schrifts. v. 30. November 2006 S. 48 bis 50), so ist diese Definition und die dementsprechende Berechnungsweise dem Streitpatent nicht zu entnehmen (vgl. DE 41 21 115 B9 S. 5 li. Sp. [0039]). Denn aus der betreffenden Textstelle geht lediglich hervor, dass der Veresterungsgrad des Heparinesters durch Hochleistungschromatographie kontrolliert wird, wobei im Falle des Benzylesters die Menge des erhaltenen Benzylalkohols durch Verseifen des ausgefällten Heparinesters bei 0°C bestimmt wird. Mit welcher Größe die dabei erhaltene Menge Benzylalkohol direkt oder gegebenenfalls erst nach weiterer Umrechnung ins Verhältnis zu setzen ist, um den „Veresterungsgrad“ zu definieren, geht aus der Streitpatentschrift nicht hervor. Nicht beitreten kann der Senat den Ausführungen der Patentinhaberin, der Veresterungsgrad werde im Streitpatent im Absatz [0039] definiert als das Verhältnis zwischen der freigesetzten Benzylalkoholmenge und dem Gewicht des Esters (vgl. Schrifts. v. 30. November 2006 S. 48 le. Abs. bis S. 49 Abs. 1). Vom Gewicht des Esters als Bezugsgröße ist im Absatz [0039] des Streitpatents jedenfalls nicht die Rede.

Auch eine gezielte Steuerung des Veresterungsgrads, wie es die Patentinhaberin schriftsätzlich sowie in der mündlichen Verhandlung in dem Sinne vorgetragen hat, dass während der Veresterungsreaktion laufend Proben genommen werden und in den jeweiligen Proben der Veresterungsgrad festgestellt wird, ist der ursprünglichen Offenbarung sowie dem Streitpatent nicht zu entnehmen. Der nach Veresterung unter den Verfahrensbedingungen gemäß Patentanspruch 3 erhaltene Heparinester kann lediglich auf seinen Veresterungsgrad hin kontrolliert werden (vgl. DE 41 21 115 B9 [0037] i. V. m. [0039] sowie [0064] und [0068]).

Aufgrund dessen ist die Lehre des Streitpatents betreffend den Veresterungsgrad von 9,5 bis 14 % des Heparinesters als Zwischenprodukt nicht ausführbar, dieses Merkmal damit zur Herstellung der Neuheit des streitpatentgemäßen Verfahrens sowie der danach erhältlichen Stoffgemische gegenüber dem Stand der Technik nicht geeignet, so dass die Neuheitsprüfung sich auf die verbleibenden Verfahrens- und/oder stofflichen Merkmale beschränken muss.

4. Das gemäß Patentanspruch 3 nach Hauptantrag beanspruchte Verfahren sowie die unter Patentanspruch 1 nach Hauptantrag fallenden Verfahrensprodukte sind mangels Neuheit gegenüber der EP 133 078 A1 (19) ebenso wenig patentfähig wie die Gemische sulfatierter Polysaccharide gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1, welche außer durch die stofflichen Merkmale gemäß Patentanspruch 1 auch durch die Verfahrensmerkmale gemäß Patentanspruch 3, jeweils nach Hauptantrag, gekennzeichnet sind.

a) Patentanspruch 3 gemäß Hauptantrag ist gerichtet auf ein

- (1) Verfahren zur Herstellung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide durch
- (2) Überführung von Heparin mit einem langkettigen quaternären Ammoniumsalz in wässrigem Milieu in ein Salz (erste Stufe),
- (3) Veresterung des erhaltenen Ammoniumsalzes (zweite Stufe),
 - (3.1) in einem chlorierten, organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Chlorderivats,
 - (3.2) indem man 1 Gew.-Teil des Heparinsalzes mit 1 Vol.-Teil eines Chlorderivats in 3 bis 5 Vol.-Teilen des chlorierten organischen Mediums bei einer Temperatur zwischen 25 und 45°C mischt,
 - (3.3) um einen Ester mit einem Veresterungsgrad von 9,5% bis 14% zu bilden,

- (4) Depolymerisation des erhaltenen Esters (dritte Stufe)
 - (4.1) durch Behandlung mit einer starken Base in wässriger Lösung,
 - (4.2) in der das Gewichtsverhältnis Base zu Ester zwischen 0,05 und 0,2 beträgt,
 - (4.3) das Gewichtsverhältnis Wasser zu Ester zwischen 15 und 30 beträgt,
 - (4.4) bei einer Temperatur zwischen 50 und 70°C
 - (4.5) und während einer Reaktionsdauer von 0,5 bis 3 Stunden,

wobei die Gemische sulfatierter Polysaccharide als Verfahrensprodukte durch Bezugnahme unter anderem auf Patentanspruch 1 die folgenden Strukturmerkmale aufweisen

- (5) Gemische sulfatierter Polysaccharide mit der Grundstruktur der das Heparin bildenden Polysaccharide (LMWH)
- (6) mit einem MW_w (gewichtsmittlerem Molekulargewicht) LMWH $< MW_w$ Heparin
 - (6.1) MW_w LMWH 3500 bis 5500 Dalton
 - (7.1) zwischen 9% und 20% Ketten mit $MW < 2000$ Dalton
 - (7.2) zwischen 5% und 20% Ketten mit $MW > 8000$ Dalton
- (8) Verhältnis MW_w LMWH zu MW_n (zahlenmittleres Molekulargewicht) LMWH zwischen 1,3 und 1,6
- (9) enthaltend weniger als 2% Dermatansulfat.

b) Die vorveröffentlichte Druckschrift (19) betrifft sulfatierte Oligosaccharide, deren Herstellungsverfahren sowie deren Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe. Bei den sulfatierten Oligosacchariden gemäß (19) handelt es sich um Depolymerisationsprodukte, die ausgehend von Heparin oder von partiell desulfatierem Heparin in einem dreistufigen Verfahren durch partielle oder vollständige Veresterung von

Benzethonium-Heparinat, Depolymerisation des erhaltenen Heparinesters mittels einer Base und säulenchromatographische Auftrennung des erhaltenen Gemisches sulfatierter Polysaccharide eines gewichtsmittleren Molekulargewichts kleiner jenem des Heparins hergestellt werden (vgl. (19) S. 2 Z. 16 bis S. 3 Z. 20):

Als Verfahrensprodukt der zweiten Stufe, der Depolymerisation des Heparinesters, wird demnach zwangsläufig ein Gemisch sulfatierter Oligosaccharide mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht, das geringer ist als das übliche (gewichtsmittlere) Molekulargewicht des Heparins, im Fall von Schweineheparin als Ausgangsprodukt geringer als 12 000 bis 16 000 Dalton, isoliert und damit ein Stoffgemisch entsprechend dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 des Streitpatents mit den Merkmalen 5 und 6 erhalten.

Die unterschiedlichen Begriffe „Oligosaccharide“ und „Polysaccharide“ bedingen keinen stofflichen Unterschied. Diese beiden Termini sind in vorliegendem Fall gegeneinander austauschbar, da die Anzahl der Monosaccharidbausteine pro Molekül Depolymerisationsprodukt ersichtlich in der gleichen Größenordnung liegen (vgl. Molekulargewicht der Monosaccharideinheiten i. V. m. d. Merkmalen des Streitpatents sowie (19), S. 7 Tabelle, Tetra- bis Eicosasaccharide).

Einzelheiten des Herstellungsverfahrens gehen aus den Ausführungsbeispielen der vorveröffentlichten Druckschrift (19) hervor.

Ausgangsprodukt ist demnach ein Benzethonium-Heparinat, das aus Heparin aus Schweinedarm hergestellt ist (vgl. (19) S. 4 Z. 13 bis 16). Die Arbeitsweise zur Herstellung des Benzethonium-Heparinats selbst ist in der Druckschrift (19) zwar nicht *expressis verbis* beschrieben. Dem fachkundigen Leser ist jedoch geläufig, wie das Ausgangsprodukt Benzethonium-Heparinat des Veresterungsverfahrens oder andere langkettige quaternäre Ammoniumsalze des Heparins aus Schweinedarm herzustellen sind. Hierzu bedarf es ersichtlich keiner besonderen Arbeitsweisen, zumal auch Patentanspruch 3 des Streitpatents diesbezüglich lediglich vorsieht, Heparin mit einem langkettigen quaternären Ammoniumsalz, damit auch mit Benzethoniumchlorid, in wässrigem Milieu in ein Salz zu überführen (vgl. Merk-

mal 2). Abweichungen von der üblichen Arbeitsweise zur Herstellung eines Benzethoniumsalzes des Heparins sind deshalb in der Lehre des Streitpatents nicht festzustellen.

Darüber hinaus enthält die Druckschrift (19) diesbezüglich den Verweis auf vorveröffentlichte Druckschriften, darunter auch auf die Druckschriften (1) und (31b), aus denen die Herstellung von Salzen des Heparins mit langkettigen quaternären Ammoniumsalzen hervorgeht (vgl. (1) S. 10 Abs. 2 und 3; (31b) S. 1).

Bezüglich der Zulässigkeit der Berücksichtigung des Inhalts einer in einer Vorveröffentlichung in Bezug genommenen weiteren Druckschrift wird auf die Entscheidung „Terephthalsäure“ des Bundesgerichtshofs hingewiesen (BGH GRUR 1980, 283 - Terephthalsäure).

Die Veresterungsreaktion selbst wird gemäß (19) durchgeführt, indem man 75 g des Benzethonium-Heparinats mit 75 ml Benzylchlorid in 375 ml Dichlormethan, d. h. 1 Gew.-Teil eines quaternären Ammoniumsalzes des Heparins mit 1 Vol.-Teil eines Chlorderivats in 5 Vol.-Teilen eines chlorierten, organischen Lösungsmittels, bei 25°C und damit insoweit in Übereinstimmung mit der zweiten Stufe des Verfahrens gemäß Streitpatent behandelt (vgl. (19) S. 4 Z. 12 bis 18), so dass auch die Merkmale 3, 3.1 und 3.2 erfüllt sind.

27,21 g des demnach in der Veresterungsstufe erhaltenen Benzylesters des Heparins werden zwei Stunden lang (Merkmal 4.5) bei 60°C (Merkmal 4.4) mit 650 ml einer 0,1 N wässrigen NaOH-Lösung, d. h. mit einer starken Base in wässrigem Milieu (Merkmal 4.1), einem Gewichtsverhältnis 2,6 g Base zu 27,21 g Ester, somit ein Gewichtsverhältnis von etwa 0,1 (Merkmal 4.2), einem Gewichtsverhältnis 647,4 g Wasser zu 27,21 g Ester, somit einem Gewichtsverhältnis von etwa 24 (Merkmal 4.3), und damit in Übereinstimmung mit den Merkmalen 4 bis 4.5 des streitpatentgemäßen Verfahrens depolymerisiert (vgl. (19) S. 5 Z. 1 bis 7).

Somit sind bis auf das Merkmal des Veresterungsgrades 3.3 sämtliche Verfahrensmerkmale gemäß Anspruch 3 des Streitpatents aus der Druckschrift (19) zu entnehmen.

Wie jedoch vorstehend unter Punkt 3 festgestellt, vermag das Merkmal des Veresterungsgrad wegen fehlender Definition im Streitpatent und damit mangels Nacharbeitbarkeit nicht die Neuheit des streitpatentgemäßen Verfahrens zu begründen.

Aber selbst unter der Annahme einer nacharbeitbar offenbarten Bestimmung des Veresterungsgrads kann der Senat nicht feststellen, dass sich das Verfahren zur Herstellung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide gemäß Patentanspruch 3 des Streitpatents durch den Veresterungsgrad (Merkmal 3.3) von dem Verfahren zur Herstellung des Depolymerisationsprodukts gemäß den Ausführungsbeispielen der Druckschrift (19) abgrenzen lässt. Denn zur Bildung von Heparinester mit einem Veresterungsgrad von 9,5 % bis 14 % bedarf es ausweislich der Merkmale 3 bis 3.3 der Veresterungsstufe gemäß Streitpatent keiner gegenüber der Arbeitsweise in (19) geänderter Reaktionsbedingungen, so dass sich Heparinester mit diesem Veresterungsgrad bei Nacharbeitung von (19) zwangsläufig bildet.

Eine andere Bewertung ergibt sich auch nicht aus der Beschreibung des Streitpatents, wonach man das Depolymerisationsniveau und somit die molekularen Eigenschaften des Endprodukts (Gemische sulfatierter Polysaccharide) kontrollieren kann, indem man auf den Veresterungsgrad des Heparinsalzes einwirkt (vgl. DE 41 21 115 B9 S. 4 li. Sp. [0024]). Wie auf den Veresterungsgrad einzuwirken ist, ergibt sich aus den Veresterungsbedingungen der weiteren Beschreibung (vgl. DE 41 21 115 B9 S. 4 li. Sp. [0033] bis [0039]). Demnach wird die Wirksamkeit der Veresterung erhöht, indem man die Anteile der verschiedenen Reagentien, die Temperatur und die Reaktionsdauer kontrolliert (vgl. [0034]). Um einen Veresterungsgrad zwischen 9,5 und 14 % zu erhalten, werden konkret je 1 Gew.-Teil Heparinsalz etwa 1 Vol.-Teil Chlorderivat in dem Medium von 3 bis 5 Vol-Teilen organischem, chlorierten Lösungsmittel bei einer Reaktionsdauer von 15 bis 48 Stunden und bei einer Temperatur zwischen 25 und 45°C, vorzugsweise zwischen 30

und 40°C, verwendet (vgl. [0037]), und damit dem Ausführungsbeispiel der Druckschrift (19) entsprechende Bedingungen eingehalten.

Was Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer anbelangt, so liegen die Werte gemäß Ausführungsbeispiel in (19) mit 25°C und 72 Stunden (vgl. (19) S. 4 Z. 18) zwar an der Grenze bzw. außerhalb der hierfür in der Beschreibung des Streitpatents angegebenen Wertebereiche (vgl. DE 41 21 115 B9 [0037]). Die Abweichung in der Reaktionsdauer ist jedoch für die Frage der Neuheit des beanspruchten Verfahrens deshalb unerheblich, weil zum einen die Reaktionsdauer nicht Anspruchsmerkmal ist und zum anderen eine Verkürzung der Reaktionszeit bei gleichzeitiger Erhöhung der Reaktionstemperatur in dem angegebenen Bereich gegenüber einer Reaktionsführung bei 25°C für 72 Stunden in (19) wegen der Abhängigkeit von Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer in der Regel zu keiner wesentlichen Abweichung im Ergebnis der Veresterungsreaktion führt.

Auch die weiteren Ausführungen in der Beschreibung des Streitpatents, wonach der Veresterungsgrad durch Hochleistungschromatographie in flüssiger Phase kontrolliert werden kann, wobei der Ester eines Veresterungsgrades zwischen 9,5 und 14 % durch die Ausfällung mit Na-Acetat in MeOH gewonnen und der Veresterungsgrad daraufhin durch Verseifung bei 0°C bestimmt wird (vgl. DE 41 21 115 B9 [0039] i. V. m. S. 6 re. Sp. [0064]), ergeben keinen Anhaltspunkt für ein Abweichen von den in Patentanspruch 3 des Streitpatents festgelegten, mit jenen der Druckschrift (19) übereinstimmenden Veresterungsbedingungen (vgl. (19) S. 4 Z. 20).

Der Einwand der Patentinhaberin, wegen der in Abhängigkeit von seiner Herkunft schwankenden stofflichen Zusammensetzung des nativen Heparins sei in jedem Einzelfall der Veresterungsgrad zu bestimmen, greift nach Ansicht des Senats nicht. Denn eine diesbezüglich ausgerichtete, nacharbeitbare und von der Arbeitsweise der Druckschrift (19) abweichende Lehre ist dem Streitpatent für die Stufe der Veresterungsreaktion nicht zu entnehmen. Die Lehre des Streitpatents ist vielmehr bevorzugt auf Schweineheparin, insbesondere aus der Schleimhaut

des Schweins (vgl. DE 41 21 115 B9 S. 4 [0026], und damit auf Heparin von gleicher Herkunft wie in Druckschrift (19) ausgerichtet (vgl. (19) S. 4 Z. 13 bis 14).

Was die durch Bezugnahme auf Patentanspruch 1 umfassten stofflichen Merkmale 5 bis 9 anbelangt, so ergeben sich diese, ebenso wie der Veresterungsgrad, zwangsläufig beim Nacharbeiten des mit den Merkmalen 1 bis 4 des Streitpatents übereinstimmenden Verfahrens der Druckschrift (19). Was den Gehalt an Derivatsulfat von weniger als 2 % und damit das Merkmal 9 anbelangt, so liegt dieser bei üblicher Herstellung von niedermolekularem Heparin, d. h. bei Gemischen sulfatierter Polysaccharide entsprechend der Gattung des Streitpatents, sowie auch bei den als Ausgangsverbindungen für die Herstellung niedermolekularer Heparine eingesetzten Na-Heparinaten in der Regel deutlich unter diesem Wert, wobei hierzu gutachtlich auf die von der Einsprechenden vorgelegte, vorveröffentlichte Druckschrift (2) verwiesen wird (vgl. (2) insbes. S. 340 Tables I and II, jeweils letzte Spalte).

Gleiche bzw. vergleichbare Arbeitsweisen führen regelmäßig zu gleichen bzw. vergleichbaren Ergebnissen, und die Ausrichtung eines Verfahrens, hier die Herstellung von niedermolekularem Heparin oder die Herstellung des dabei als Zwischenprodukt auftretenden Heparinesters, auf ein bisher nicht erkanntes Ergebnis, hier die Zusammensetzung des Depolymerisationsprodukts oder der Veresterungsgrad des Heparinesters, stellt kein neues Verfahren dar, wenn das erstrebte Ergebnis bei der unveränderten Ausführung des vorbeschriebenen Verfahrens sich von selbst einstellt. Es kommt dabei nicht darauf an, ob das zu gewinnende Endprodukt in der vorveröffentlichten Druckschrift (19) in allen Einzelheiten beschrieben ist, ob auf die bei der Durchführung des Verfahrens auftretenden Vorteile hingewiesen ist und ob die zwangsläufig auftretenden Verfahrensergebnisse den Nacharbeitenden überraschen. Vielmehr ist entscheidend, dass die Druckschrift (19) alle erforderlichen Verfahrensschritte enthält, die es dem Fachmann ermöglichen, danach zu arbeiten (vgl. hierzu BGH GRUR 1980, 283 - Terephthalsäure; BGH GRUR 1978, 696 - alpha-Aminobenzylpenicillin).

Dem Einwand der Patentinhaberin, nach der Arbeitsweise der Druckschrift (19) ergebe sich kein niedermolekulares Heparin mit den Merkmalen des Anspruchs 1 des Streitpatents (vgl. Merkmale 5 bis 9), da aus der Aufarbeitung gemäß Stufe drei des Verfahrens aus (19) ein Stoffgemisch niedermolekularer Heparine erhalten werde, das weniger als 5 % Ketten mit einem Molekulargewicht größer 8000 Dalton enthalte, kann nicht beigetreten werden. Denn das in der Tabelle von (19) dargestellte Ergebnis der chromatographischen Trennung des nach der Depolymerisation erhaltenen Gemisches sulfatierter Polysaccharide beschreibt nicht die Gesamtmenge des Stoffgemisches, das auf die Trennsäule aufgegeben wurde. Vielmehr ist der Zweck der chromatographischen Aufarbeitung gemäß Stufe drei in (19) in der stofflichen Charakterisierung einzelner Bestandteile des Stoffgemisches zu erkennen, so dass die Auflistung in der Tabelle nicht die Gesamtzusammensetzung des nach der Depolymerisation erhaltenen Stoffgemisches darstellt.

Die Patentinhaberin kann ihr Schutzbegehren mit Erfolg weder auf ein Verfahren, dessen sämtliche Verfahrensbedingungen bereits im Stand der Technik vorbeschrieben sind, noch auf die Produkte dieses Verfahrens erstrecken. Das gegenüber der Druckschrift (19) hinzugekommene Merkmal des Veresterungsgrads erschöpft sich vielmehr in dem Versuch zur (weiteren) stofflichen Charakterisierung des unter diesen Verfahrensbedingungen zwangsläufig entstehenden Heparinesters und vermag deshalb auch aus diesem Grunde weder die Neuheit des Verfahrens selbst noch die Neuheit des aus dem Heparinester in der Depolymerisationsstufe erhaltenen niedermolekularen Heparins zu begründen. Dass dieses Merkmal auch nicht ausführbar offenbart ist - wie unter Punkt II 3 dargelegt wurde - kommt hinzu und muss an dieser Stelle ausdrücklich erwähnt werden.

c) Dementsprechend mangelt es auch einem Gemisch sulfatierter Polysaccharide gemäß Patentanspruch 1 in der erteilten Fassung und damit nach Hauptantrag, das ausweislich der Bezugnahme in dem Verfahren gemäß Patentanspruch 3 erhalten wird, an der erforderlichen Neuheit aus den vorstehend unter 4b) ausgeführten Gründen, auf die deshalb vollumfänglich verwiesen wird.

Damit brauchte nicht näher untersucht werden und konnte deshalb auch dahinstehen, ob ein Gemisch sulfatierter Polysaccharide mit den stofflichen Merkmalen (5) bis (9) gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag neu ist gegenüber den stofflichen Merkmalen niedermolekularer Heparinpräparate des Standes der Technik, beispielsweise gegenüber den vor dem Prioritätstag des Streitpatents vermarktetten Präparaten Lovenox® oder Clexane® oder gegenüber dem enzymatisch depolymerisierten niedermolekularen Heparin-Präparat Novo LMWH (vgl. (21) S. 338 Table 3, S. 339 Table 4 Sp. 2 i. V. m. Sp. 6).

d) Gemische sulfatierter Polysaccharide gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 weisen keine über die Patentansprüche 3 und 1 nach Hauptantrag hinausgehenden Merkmale auf, so dass es dem Gegenstand des Streitpatents auch in dieser beanspruchten Form an der erforderlichen Neuheit aus den vorstehend unter 4b) ausgeführten Gründen mangelt, auf die deshalb vollumfänglich verwiesen wird.

5. Patentanspruch 1 sowohl nach Hilfsantrag 2 als auch nach Hilfsantrag 3 ist auf die Verwendung von Gemischen sulfatierter Polysaccharide mit den Stoff- und Verfahrensmerkmalen 1 bis 9 gerichtet, wobei die Patentinhaberin in den Merkmalen 7.1 und 7.2 Bereichseinschränkungen vorgenommen hat.

Unabhängig davon, dass es sich bei den vorgenommenen Bereichseinschränkungen nach Ansicht des Senats - wie vorstehend unter Punkt 2b ausgeführt - um eine unzulässige Änderung handelt, mangelt es dem Gegenstand des Streitpatents in dieser beanspruchten Form an der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit gegenüber der Druckschrift (19). Denn es lag für den Fachmann auf der Hand, das, wie vorstehend unter 4b) ausgeführt, bereits in (19) nach der Depolymerisationsstufe erhaltene Gemisch sulfatierter Polysaccharide als antithrombotisches Gemisch gemäß Hilfsantrag 2 zu verwenden. Der Ansicht der Patentinhaberin, bei dem gemäß (19) einzusetzendem pharmazeutischen Präparat handele es sich ausschließlich um das nach Fraktionierung in der dritten Stufe erhaltene Stoffge-

misch und nicht um das nach der zweiten Stufe erhaltene Depolymerisationsprodukt, kann sich der Senat nicht anschließen. Denn der Fachmann erkennt aus der Tabelle in Seite 7 von (19), dass in dem nach der zweiten Stufe erhaltenen Depolymerisationsprodukt die besonders gut wirksamen sulfatierten Polysaccharide enthalten sind, und er konnte deshalb davon ausgehen, dass die gesamte Mischung der nach der Depolymerisationsstufe erhaltenen Polysaccharide bereits eine antithrombotische Wirkung aufweist.

Entsprechendes gilt für die spezielle Indikation „Verhütung arterieller thrombotischer Unfälle im Fall eines Herzinfarkts“ gemäß Hilfsantrag 3 im Hinblick auf die Druckschriften (31b) und (32). Denn die Verwendung eines antithrombotischen Mittels auf Basis von Heparinderivaten bei der Indikation Herzinfarkt war dem Fachmann bereits seit geraumer Zeit geläufig (vgl. (31b) S. 2 li. Sp. Z. 29 bis 36, insbes. Z. 33; (32) Sp. 3 Z. 19 bis 34, insbes. Z. 34), so dass auch für das bereits aus (19) bekannte Gemisch sulfatierter Polysaccharide mit den Merkmalen 1 bis 9 die antithrombotische Verwendung bei Indikation Herzinfarkt nahegelegen hat.

6. Die Patentinhaberin hat in der mündlichen Verhandlung nach ausführlicher Erörterung der Sachlage abschließend drei Hilfsanträge gestellt. Weitere Anhaltspunkte für ein stillschweigendes Begehren einer weiter beschränkten Fassung haben sich nicht ergeben. Infolgedessen hat die Patentinhaberin die Aufrechterhaltung des Patents erkennbar nur im Umfang eines Anspruchssatzes beantragt, der sowohl nach Hauptantrag als auch nach sämtlichen Hilfsanträgen zumindest einen nicht rechtsbeständigen Anspruch enthält. Deshalb war das Patent insgesamt zu widerrufen. Auf die übrigen Patentansprüche brauchte bei dieser Sachlage nicht gesondert eingegangen zu werden (BGH v. 27. Juni 2007 - C ZB 6/05, Informationsübermittlungsverfahren II; Fortführung von BGH v. 26. September 1996 - X ZB 18/95, GRUR 1997, 120, Elektrisches Speicherheizgerät).

7. Bei dieser Sachlage brauchte auf den von den Einsprechenden vorgebrachten Grund der offenkundigen Vorbenutzung und auf die damit verbundene Frage, ob

die Zulassungen vor 1992 der Handelsprodukte Lovenox®, Clexane® sowie PK 10169 bereits ein Gemisch mit den stofflichen Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 betrafen und damit der Gegenstand des Streitpatents dadurch bereits neuheitsschädlich vorweggenommen war, ebenso wenig eingegangen werden wie auf den Inhalt der übrigen vorgebrachten Druckschriften. Deshalb konnte auch davon abgesehen werden, in die Zulassungsunterlagen betreffend Lovenox® aus dem Jahr 1987 Einsicht zu nehmen.

Den seitens der Patentinhaberin eingereichten Dokumenten (35) bis (47) sowie (P1) bis (P6) ist nichts zu entnehmen, aufgrund dessen der Senat hätte zu einem anderen Ergebnis gelangen können. Sofern die Patentinhaberin die Patentfähigkeit des Gegenstands des Streitpatents auf die klinischen Ergebnisse eines Vergleichs zwischen dem auf das Streitpatent zurückgehende Produkt Enoxaparin und dem durch enzymatische Depolymerisation hergestellten Produkt Tinzaparin stützt (vgl. Schrifts. v. 9. Januar 2009), so mangelt es diesen klinischen Versuchen jedenfalls schon an der Vergleichbarkeit und zwar insofern, als den Patienten im Fall des Enoxaparins 100 IU/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden und damit zweimal täglich, im Fall des Tinzaparins jedoch 175 IU/kg (1,75 mg/kg) nur einmal täglich verabreicht wurden (vgl. (P4) S. 304 Abstr. Methods; (P5) S. 385 Abstr. Methods; i. V. m. (P3), Bl. 1 li. Sp. Description Abs. 4 des Textes, spezifische Aktivität des Tinzaparins: 100 IU/mg).

Von einer mit Verweis auf die BGH-Entscheidung in Sachen Olanzapin beantragten Vertagung der mündlichen Verhandlung bis zum Vorliegen der schriftlichen Begründung dieses Urteils konnte abgesehen werden, da es sich bei diesem Fall offensichtlich um einen grundsätzlich anders gelagerten Sachverhalt handelt.

IV.

Die Patentinhaberin hat die Zulassung der Rechtsbeschwerde beantragt zu der in der mündlichen Verhandlung überreichten Frage:

„Kann ein in einer Vorveröffentlichung beschriebenes Verfahren, welches nachweislich zu Produkten mit anderen Produktparametern als beansprucht führt, dennoch implizit einen product-by-process-Anspruch gerichtet auf ein mit deutlich abweichenden Parametern gekennzeichnetes Produkt neuheitsschädlich vorwegnehmen?“.

Die gesetzlichen Voraussetzungen für die Zulassung der Rechtsbeschwerde (PatG § 100 Abs. 2) liegen nicht vor, weil es sich bei der gestellten Frage um die richtige Würdigung des Inhalts einer Druckschrift und damit um eine Tatfrage handelt, somit hier keine Rechtsfrage zu entscheiden war. Denn ein Gemisch sulfatierter Polysaccharide mit den stofflichen Merkmalen 5 bis 9 ergibt sich als Verfahrensprodukt zwangsläufig beim Nacharbeiten des in der vorveröffentlichten Druckschrift (19) beschriebenen Herstellungsverfahrens, dessen sämtliche Verfahrensbedingungen mit den Merkmalen 1 bis 4 gemäß Streitpatent übereinstimmen, da gleiche bzw. vergleichbare Arbeitsweisen regelmäßig zu gleichen bzw. vergleichbaren Arbeitsweisen führen.

Darüber hinaus ist in der höchstrichterlichen Rechtsprechung zu dem Inhalt der Frage der Rechtsbeschwerde bereits ausführlich Stellung genommen (vgl. hierzu BGH GRUR 1980, 283 - Terephthalsäure; BGH GRUR 1978, 696 - alpha-Aminobenzylpenicillin). Demnach stellt die Ausrichtung eines Verfahrens, hier die Herstellung von niedermolekularem Heparin bzw. die Herstellung des dabei als Zwischenprodukt auftretenden Heparinesters, auf ein bisher nicht erkanntes Ergebnis, hier die Zusammensetzung des Depolymerisationsprodukts bzw. der Veresterungsgrad des Heparinesters, kein neues Verfahren dar, wenn das angestrebte Ergebnis bei der unveränderten Ausführung des vorbeschriebenen Verfahrens

sich von selbst einstellt. Es kommt dabei nicht darauf an, ob das zu gewinnende Endprodukt in der vorveröffentlichten Druckschrift (19) in allen Einzelheiten beschrieben ist, ob auf die bei der Durchführung des Verfahrens auftretenden Vorteile hingewiesen ist und ob die zwangsläufig auftretenden Verfahrensergebnisse den Nacharbeitenden überraschen. Entscheidend ist vielmehr, dass die Druckschrift (19) alle erforderlichen Verfahrensschritte enthält, die es dem Fachmann ermöglichen, danach zu arbeiten.

Feuerlein

Harrer

Egerer

Lange

Ko