



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

An Verkündungs Statt
zugestellt am:
22. April 2010

3 Ni 56/08 (EU)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 650 512
(DE 693 31 011)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 24. November 2009 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer sowie der Richter Engels und Dipl.-Chem. Dr. Egerer, der Richterin Dipl.-Chem. Zettler und des Richters Dipl.-Chem. Dr. Lange

für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 650 512 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 vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 6. Juli 1993 unter Inanspruchnahme der Priorität US 908474 vom 6. Juli 1992 international angemeldeten und unter anderem für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 650 512 (Streitpatent), dessen Erteilung am 24. Oktober 2001 veröffentlicht worden ist. Das Streitpatent trägt in der maßgeblichen englischen Fassung die Bezeichnung

„Aldehyde-cured Proteinaceous Adhesive“

und umfasst insgesamt 35 Patentansprüche mit folgendem Wortlaut:

- „1. An adhesive composition comprising an admixture of a plasma protein or a globular protein and di- or polyfunctional aldehyde for use as a medical adhesive, wherein the composition does not comprise chlorohexidine digluconate and does not comprise insulin.
2. An adhesive composition according to Claim 1, wherein the protein comprises an albumin.
3. An adhesive composition according to Claims 1 or 2, wherein the adhesive, when cured, has a tear strength of at least 75 g/cm^2 as measured in a Tissue Adherence Test.
4. An adhesive composition according to Claim 3 wherein the tear strength is at least 400 g/cm^2 .
5. An adhesive composition according to any one of Claims 1 to 4, wherein the protein component is present at a concentration of between 27 % and 53 % by weight, based on the weight of the composition.
6. An adhesive composition according to any one of Claims 1 to 5 wherein the aldehyde component is present at a concentration of between 0,5 % and 5 % by weight of the composition.
7. An adhesive composition according to any one of Claims 1 to 6 wherein the aldehyde component is a dialdehyde selected from the group consisting of glyoxal, succinaldehyde, glutaraldehyde, malealdehyde and phthalaldehyde.

8. The adhesive composition of Claim 7 wherein the aldehyde is glutaraldehyde.
9. An adhesive composition according to any one of the preceding claims wherein the admixture is sterile.
10. A sterile medical adhesive composition according to any one of Claims 1 to 9, comprising an admixture of a globular protein and a di- or polyfunctional aldehyde wherein the adhesive, when cured, has a tear strength of at least 75 g/cm² as measured in a Tissue Adherence Test.
11. A kit comprising a first container means having plasma protein or globular protein disposed therewithin and a second container means having a di- or polyfunctional aldehyde disposed therewith for use in the therapeutic administration of a medical adhesive comprising an admixture of a plasma protein or a globular protein and di- or polyfunctional aldehyde.
12. A kit according to Claim 11 wherein the protein is an albumin.
13. A kit comprising a first container means having plasma protein component disposed therewithin in a concentration of between 30 % to 55 % by weight, and a second container means comprising a di- or polyaldehyde component disposed therewithin in a concentration of between 5 % and 15 % by weight, the protein and aldehyde components being present in amounts sufficient to allow the mixing of one part by weight of aldehyde component with between 5 and 60 parts by weight of protein component for use in the therapeutic administration of a medical adhesive comprising an admixture

of a plasma protein or a globular protein and di- or polyfunctional aldehyde.

14. An applicator for delivering an adhesive composition to a tissue surface, the applicator having a plasma protein or a globular protein and a di- or polyfunctional aldehyde disposed therewithin wherein the applicator comprises first and second separate compartments, the protein being disposed within the first compartment and the aldehyde being disposed within the second compartment of the applicator.
15. An applicator according to Claim 14 wherein the applicator is a syringe.
16. An adhesive composition according to any one of Claims 1 to 10 for use in a method of bonding a biological tissue to a substance comprising contacting the tissue and the substance.
17. An adhesive according to Claim 16 wherein the substance is a biological tissue.
18. An adhesive according to Claim 16 or 17 wherein the substance is a synthetic material.
19. An adhesive according to Claim 16, 17 or 18, wherein the protein and aldehyde are applied sequentially to the surface and mixed together in situ to form the composition.
20. An adhesive according to Claim 16, 17 or 18 wherein the protein and aldehyde are mixed together to form the composition prior to its application to the tissue surface.

21. Use of a composition comprising an admixture of a plasma protein or a globular protein and di- or polyfunctional aldehyde for the manufacture of a medical adhesive.
22. Use according to Claim 21, wherein the protein is an albumin.
23. Use according to Claims 21 or 22 wherein the adhesive, when cured, has a tear strength of at least 75 g/cm^2 as measured in a Tissue Adherence Test.
24. Use according to Claim 23 wherein the tear strength is at least 400 g/cm^2 .
25. Use according to any one of Claims 21 to 24, wherein the protein component is present at a concentration of between 27 % and 53 % by weight, based on the weight of the composition.
26. Use according to any one of Claims 21 to 25 wherein the aldehyde component is present at a concentration of between 0,5 % and 5 % by weight of the composition.
27. Use according to any one of Claims 21 to 26 wherein the aldehyde component is a dialdehyde selected from the group consisting of glyoxal, succinaldehyde, glutaraldehyde, malealdehyde and phthalaldehyde.
28. Use of Claim 27 wherein the aldehyde is glutaraldehyde.
29. Use according to any one of Claims 21 to 28 wherein the admixture is sterile.

30. Use according to any one of Claims 21 to 29, comprising an admixture of a globular protein and a di- or polyfunctional aldehyde wherein the adhesive, when cured, has a tear strength of at least 75 g/cm^2 as measured in a Tissue Adherence Test.
31. Use according to any one of Claims 21 to 30 for use in a method of bonding a biological tissue to a substance comprising contacting the tissue and the substance.
32. Use according to Claim 31 wherein the substance is a biological tissue.
33. Use according to Claim 31 or 32 wherein the substance is a synthetic material.
34. Use according to Claims 31, 32 or 33, wherein the protein and aldehyde are applied sequentially to the surface and mixed together in situ to form the composition.
35. Use according to Claim 31, 32 or 33 wherein the protein and aldehyde are mixed together to form the composition prior to its application to the tissue surface.”

Die Klage ist gerichtet auf die vollumfängliche Nichtigkeitsklärung des Streitpatents mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland wegen mangelnder Ausführbarkeit, unzulässiger Erweiterung des Inhalts der Anmeldung sowie mangelnder Patentfähigkeit aufgrund fehlender Neuheit und erfinderischer Tätigkeit. Zur Begründung bezieht sich die Klägerin u. a. auf folgende Druckschriften:

K1 US 5 015 677 A

K2 EP 0 321 442 A2

- K2a** „Bone Morphogenetic Protein - Eine neue Perspektive in der Knochenheilung“, Forum Experimentelle Orthopädie, 17. Oktober 1996
- K2b** R. Berry et al., „Role of dimerization and substrate exclusion in the regulation of bone morphogenetic protein-1 and mammalian tollid“, PNAS, May 26, 2009, vol. 106, no. 21, 8561 - 8566
- K3** WO 92/10567 A1
- K4** EP 0 388 220 A2
- K5** US 4 492 684 A
- K6** EP 0 054 396 A1
- K7** US 4 359 049 A
- K8** RÖMPP Online, Version 3.4, Definition „Gemische“
- K9** „Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie“, Verlag Herder Freiburg im Breisgau (1992), Band 3, Seite 302, Begriff Sphäroproteine“
- K10** US 4 828 561 A
- K11** WO 89/04646 A1 **K12** US 5 023 082 A
- K13** S. Ben Slimane et al., „Polyester Arterial Grafts Impregnated with Cross-Linked Albumin: The Rate of Degradation of the Coating in vivo“, Eur. Surg. Res. 20: 12-17 (1988)
- K14** S. Ben Slimane et al., „Characteristics of Polyester Arterial Grafts Coated with Albumin: The Role and Importance of the Cross-Linking Chemicals“, Eur. Surg. Res. 20: 18-28 (1988)
- K15** US 4 082 507 A
- K15a** F. B. Weakley et al., „Binding of Papain to Dialdehyde Starch“, Biotechnology and Bioengineering, Vol. XV (1973), 1189-1192
- K15b** C. L. Mehlretter, „Dialdehyde Starch“, in: Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. IV - Starch, 1964, 316-317
- K16** WO 92/09312 A1
- K16a** englischsprachige Übersetzung der WO 92/09312 A1
- K16b** EP 0 512 122 A1

- K17** R. Guidoin et al., „Polyester prostheses as substitutes in the thoracic aorta of dogs. II. Evaluation of albuminated polyester grafts stored in ethanol“, Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 18, 1059 - 1072 (1984)
- K18** W. Fürst et al., „Release of Glutaraldehyde From an Albumin-Glutaraldehyde Tissue Adhesive Causes Significant in Vitro and In Vivo Toxicity“, Ann Thorac Surg 2005; 79: 1522-1529
- K19** A. W. Erasmi et al., „Inflammatory response After BioGlue Application“, Ann Thorac Surg 2002, 73: 1025-1026
- K20** S. W. Downing, „What Are the Risks of Using Biologic Glues?“, Ann Thorac Surg 2003, 75: 1063-1064
- K21** W. Schiller et al., „Sutureless anastomoses of rabbit carotid arteries with BioGlue“, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 134, No. 6, 1513-1518
- K22** S. A. LeMaire et al., „A New Surgical Adhesive (BioGlue) Causes Acute Phrenic Nerve Injury and Diaphragmatic Paralysis“, Association For Academic Surgery - Abstracts, 2000, 354
- K23** P. Klimo et al., „Wound Complications Associated with the Use of Bovine Serum Albumin-Glutaraldehyde Surgical Adhesive in Pediatric Patients“, Operative Neurosurgery 2, Vol. 60, April 2007, 305 – 309

und verweist auf die Entscheidung der Großen Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts vom 8. April 2004, **G 1/03** sowie das Urteil des Bundespatentgerichts vom 4. März 2008, **3 Ni 18/06 (EU)**.

Die Klägerin macht geltend, die beanspruchte Lehre sei aufgrund unzureichender Offenbarung für den Fachmann nicht ausführbar, weil das Streitpatent keine Definition für den Ausdruck „Mischung“ - bzw. „admixture“ in der verbindlichen englischen Fassung - im Sinne des Streitpatents gebe. Im Streitpatent sei nämlich keinerlei Offenbarung bezüglich möglicher Maßnahmen zu finden, wie eine „Mischung“ zur Verfügung gestellt werden könnte, weshalb der Gegenstand der Ansprüche 1 und 21 vom Fachmann nicht hergestellt werden könne und daher gegen

die Anforderungen von Art. 83 EPÜ verstoße. Ferner sei die Lehre des Patents nicht über den gesamten beanspruchten Bereich ausführbar, weil die Ansprüche 1 bis 12 und 16 bis 35 keine Konzentrationen der zu verwendenden Komponenten angäben, dagegen im Absatz [0030] des Streitpatents ausgeführt sei, dass keine verwendbaren Zusammensetzungen mit adhesiven Eigenschaften in Konzentrationen außerhalb des Bereichs von etwa 30 bis etwa 55 Gew.-% Plasmaproteinkomponente in wässriger Lösung erhalten würden. Darüber hinaus bestreitet die Klägerin die Patentfähigkeit des Streitpatents wegen fehlender Neuheit und fehlender erfinderischer Tätigkeit.

Die **Klägerin** beantragt,

das europäische Patent 0 650 512 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die **Beklagte** beantragt,

die Klage abzuweisen,

und verteidigt das Streitpatent gemäß Hauptantrag mit dem in der mündlichen Verhandlung überreichten Anspruchssatz **A** mit 20 Ansprüchen, hilfsweise mit den in der mündlichen Verhandlung überreichten Anspruchssätzen **B**, **C** und **D** mit jeweils 16 Ansprüchen.

Patentanspruch 1 nach Hauptantrag (Ansprüche **A**) hat folgenden Wortlaut:

- „1. Verwendung einer Klebstoffmischung aus einem Plasmaprotein oder einem globulären Protein und di- oder polyfunktionellem Aldehyd zur Herstellung eines medizinischen Klebstoffes.“

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 (Ansprüche **B**) hat folgenden Wortlaut:

- „1. Verwendung einer Klebstoffmischung aus Albumin und einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, zur Herstellung eines medizinischen Klebstoffes zur Anwendung in einem chirurgischen Klebverfahren an einem menschlichen oder tierischen Patienten.“

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 (Ansprüche **C**) hat folgenden Wortlaut:

- „1. Verwendung einer Klebstoff-Mischung aus Albumin und einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, zur Herstellung eines medizinischen Klebstoffes zur Anwendung in einem chirurgischen Klebverfahren an einem menschlichen oder tierischen Patienten, wobei die Bindungsbildung weniger als eine Minute bis zur Vervollständigung benötigt.“

Patentansprüche 1 bis 16 nach Hilfsantrag 3 (Ansprüche **D**) lauten wie folgt:

- „1. Verwendung einer Klebstoffmischung aus Albumin und einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, zur Herstellung eines medizinischen Klebstoffes zur Anwendung in einem chirurgischen Klebverfahren an einem menschlichen oder tierischen Patienten, ausgewählt aus der Befestigung chirurgischer Transplantate und Einrichtungen, Wundschluß, Traumareparatur und Hämorrhagie, wobei die Bindungswirkung weniger als eine Minute bis zur Vervollständigung benötigt.“

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Klebstoff, wenn er ausgehärtet ist, eine Reißfestigkeit von wenigstens 75 g/cm^2 , gemessen in einem Tissue Adherence Test, aufweist.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reißfestigkeit wenigstens 400 g/cm^2 beträgt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Protein-Komponente in einer Konzentration von zwischen 27 und 53 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung, vorliegt.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialdehyd-Komponente in einer Konzentration von zwischen 0,5 und 5 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegt.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung steril ist.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Klebstoff, wenn er ausgehärtet ist, eine Reißfestigkeit von wenigstens 75 g/cm^2 , gemessen in einem Tissue Adherence Test, aufweist.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, zur Verwendung in einem Verfahren zum Binden eines biologischen Gewebes an eine Substanz, welches das In-Kontakt-Bringen des Gewebes und der Substanz umfaßt.

9. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz ein biologisches Gewebe ist.
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz ein synthetisches Material ist.
11. Verwendung nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Albumin und der Dialdehyd nacheinander auf die Oberfläche aufgebracht und in situ miteinander vermischt werden, um die Zusammensetzung zu bilden.
12. Verwendung nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Albumin und der Dialdehyd vermischt werden, um die Zusammensetzung vor ihrem Aufbringen auf die Gewebeoberfläche zu bilden.
13. Kit, welcher einen ersten Behälter, in dem Albumin enthalten ist, und einen zweiten Behälter, in dem ein Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, enthalten ist, umfaßt, zur Verwendung bei der therapeutischen Verabreichung eines medizinischen Klebstoffes, der eine Klebstoffmischung aus Albumin und einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, umfaßt.
14. Kit, welcher einen ersten Behälter, in dem eine Albumin-Komponente in einer Konzentration zwischen 30 bis 55 Gew.-% enthalten ist, und einen zweiten Behälter, in dem eine Dialdehyd-Komponente aus einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd,

Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, in einer Konzentration von zwischen 5 und 15 Gew.-% enthalten ist, umfaßt, wobei die Albumin- und Dialdehyd-Komponenten in ausreichenden Mengen vorliegen, um das Vermischen von einem Gewichtsteil Dialdehyd-Komponente mit zwischen 5 und 60 Gewichtsteilen Albumin-Komponente zu ermöglichen, zur Verwendung bei der therapeutischen Verabreichung eines medizinischen Klebstoffes, der eine Klebstoffmischung aus Albumin und einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, umfaßt.

15. Applikator für das Aufbringen einer Klebstoffzusammensetzung auf eine Gewebeoberfläche, wobei in dem Applikator ein Albumin und ein Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, enthalten sind, wobei der Applikator erste und zweite getrennte Abteilungen umfaßt, wobei das Albumin in der ersten Abteilung und das Dialdehyd in der zweiten Abteilung des Applikators enthalten ist.
16. Applikator nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikator eine Spritze ist.“

Die Beklagte widerspricht dem Vorbringen der Klägerin in allen Punkten und stützt sich hierbei auf folgende Dokumente:

- NB1** RÖMPP Chemie Lexikon, 9. Auflage, 1992, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 5, Seite 3472, Begriff „Plasmaproteine“

- NB2** Alberts, Bray, Lewis, Raff, Roberts, Watson, „Molecular Biology of the Cell, 1983, Garland Publishing, Inc., New York, Seiten 112 bis 116, 264 bis 265
- NB3** RÖMPP Chemie Lexikon, 9. Auflage, 1991, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 4, Seite 2667, Begriff „Medizinische Klebstoffe“
- NB4** Internetauszug www.roche.de/lexikon/ aus „Roche Lexikon Medizin“,
5. Auflage, Urban & Fischer 2003, Begriff „Gewebe Kleber“
- NB5** Webster's Third New International Dictionary of the English Language Unabridged, 1993, by Merriam-Webster, Inc., published by Könnemann Verlagsgesellschaft mbH, Köln, Seite 28, Begriff „ad-mixture“
- NB6** Tabelle: Zusammenfassung der Beispiele 1 bis 18 von **K1**
- NB7** Tabelle: Zusammenfassung der spezifischen Anwendungen der Klebstoff- und Beschichtungszusammensetzungen, aufgelistet in Spalte 6, Zeile 9 bis Spalte 7, Zeile 12 von **K1**
- NB8** Auszug aus der REACH-Verordnung Nr. 1907/2006
- NB9** Gutachtliche Stellungnahme Prof. Horst Kessler
- NB9 a1** D. Voet, J.G. Voet; Biochemie, VCH Weinheim, 1992, S. 163
- NB9 a2** R.H. Abeles, P.A. Frey, W.P. Jencks, Biochemistry, Johnes and Barlett Publishers, Boston, London, 1992, S. 191
- NB9 a3** A.L. Lehninger, D.L. Nelson, M.M. Cox, Prinzipien der Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, 2. Aufl., 1994, S. 181
- NB9 a4** L. Zhang et al., Amer. Chem. Soc. 2009, 131, 10677-10691
- NB9 a5** M. Mammen et al., Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2754-2794
- NB9 a6** H. Lodish et al., Molecular Cell Biology, Media Connected, W.H. Freeman and Co., 4. Ausg., 1999, S. 54
- NB9b** Liste der Publikationen von Prof. Dr. Horst Kessler
- NB9c** Curriculum vitae von Prof. Dr. Horst Kessler
- NB10** Presseblatt Bioglue®.

Die Beklagte hält das Streitpatent in dem verteidigten Umfang für patentfähig. Der Patentgegenstand sei weder durch den vorgebrachten Stand der Technik vorweggenommen, noch für den Fachmann durch diesen nahegelegt. Die Erfindung gemäß Streitpatent sei auch ausreichend offenbart, so dass ein Fachmann sie ohne Weiteres ausführen könne. Die beanspruchte Lehre gehe ferner nicht über den Gegenstand der ursprünglich eingereichten Unterlagen hinaus, zumal die Disclaimer in den verteidigten Anspruchssätzen nicht mehr vorhanden seien.

Hinsichtlich des weiteren Vorbringens der Parteien sowie der eingereichten Dokumente wird auf die Sitzungsniederschrift vom 24. November 2009 sowie auf den Akteninhalt verwiesen.

Entscheidungsgründe

Die auf vollumfängliche Nichtigkeit gerichtete 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 antragsgemäß zur Nichtigklärung des Streitpatents, da die nunmehr verteidigten Fassungen der patentgegenständliche Lehre - soweit zulässig - sich nicht als erfinderisch erweisen, Art. 56 EPÜ, und das Streitpatent, soweit es über die von der Beklagten nur noch beschränkt verteidigte Fassung hinausgeht, ohne Sachprüfung für nichtig zu erklären war.

I.

1. Die verteidigte Fassung des Streitpatents betrifft die Verwendung einer Klebstoffmischung aus einem Plasmaprotein oder einem globulären Protein und di- oder polyfunktionellem Aldehyd zur Herstellung eines medizinisches Klebstoffes, insbesondere Gewebeklebstoffe, die in der medizinischen und chirurgischen Praxis am Menschen und am Tier Anwendung finden, einen Kit, welcher die Protein- und Aldehydkomponenten in getrennten Behältern umfasst, zur Verwendung bei der therapeutischen Verabreichung eines medizinischen Klebstoffs, sowie einen

Applikator für das Aufbringen einer Klebstoffzusammensetzung auf eine Geweboberfläche (vgl. Streitpatent Absätze [0001], [0007], [0021], [0022] i. V. m. dem Ansprüchen 1, 16, 18, 19 gemäß Hauptantrag).

2. Nach den Angaben in der Streitpatentschrift haben auf dem Gebiet der medizinischen Gewebeklebstoffe die Cyanacrylate, Gelatine-Formaldehyd-Zusammensetzungen und auf Fibrin basierende Kleber die meiste Aufmerksamkeit erhalten und sind in chirurgischen Klebstoffanwendungen eingesetzt worden. Solche Klebstoffe funktionieren bis zu einem begrenzten Grad, sind aber mit verschiedenen Nachteilen behaftet (vgl. Streitpatent Absatz [0002]). Cyanacrylat-Kleber erfordern eine trockene Fläche, der erzeugte Feststoff ist nicht-absorbierbar und die Polymerisation neigt dazu, exotherm zu sein, was nachteilige Gewebereaktionen mit sich bringt (vgl. Streitpatent Absatz [0003]). Gelatine-Formaldehyd-Kleber erfordern die Verwendung von Formaldehyd, was bekanntlich ein (gesundheits-)gefährdendes Material ist. Auch muss die Gelatine signifikant oberhalb der Körpertemperatur heiß aufgebracht werden, und die Techniken des Vermischens und Aufbringens sind kritisch für eine erfolgreiche Verwendung (vgl. Streitpatent Absatz [0004]). Bei der Verwendung von Fibrin-Klebern werden zwei Komponenten kombiniert, um ein künstliches Blutgerinnsel zu bilden. Eine der Komponenten ist eine Lösung von Fibrinogen und Blutgerinnungsfaktoren, wie etwa Faktor XIII, die andere ist eine Lösung von Thrombin und Calcium-Ionen. Nachteile von Fibrin-Klebern sind ihre sehr geringe Festigkeit und relativ langsame Aushärtungszeit. Außerdem bringt die Verwendung von Blutprodukten (Fibrinogen und Cofaktoren) von mehreren menschlichen Spendern ein inhärentes Risiko der Übertragung von Krankheiten auf den Patienten mit sich (vgl. Streitpatent Absatz [0005]).

Die Beschreibung des Streitpatents nennt weiterhin die EP 276 782 A, welche die Herstellung einer Enzymelektrode durch Aufbringen einer Albuminlösung, die einen multifunktionellen Aldehyd enthält, auf die Oberfläche eines elektrisch leitfähigen Substrats offenbart. Ferner offenbart die US 4 431 757 A einen Klebstoff, der ein Polymer mit einer Amid-Bindung umfasst, vernetzt mit einer Dialdehyd-Verbindung, zur Verwendung in der Holzindustrie. Schließlich ist aus der US 4 359 049 A

eine Doppeltrommelspritze zum Aufbringen eines Gewebeklebstoffes bekannt (vgl. Streitpatent Absatz [0006]).

3. Eine Aufgabe ist in der Streitpatentschrift *expressis verbis* nicht genannt. Vor dem vorstehend dargestellten Stand der Technik ist die Aufgabe darin zu sehen, durch die Verwendung einer geeigneten Klebstoffmischung einen medizinischen Klebstoff herzustellen, welcher die erwähnten Nachteile der vorbekannten Gewebekleber nicht mehr aufweist. Der medizinische Klebstoff soll demnach insbesondere einfach zu verwenden und gewebekompatibel sein, u. a. nicht zu einer signifikanten exothermen Reaktion führen, unter Feuchtebedingungen haften und eine hohe Klebefestigkeit aufweisen, so dass er sich zur Anwendung in einem chirurgischen Klebeverfahren an einem menschlichen oder tierischen Patienten eignet.

Zur Lösung dieser Aufgabe beschreibt der Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag, nach Merkmalen gegliedert, die

- M1** Verwendung einer Klebstoffmischung
- M2** aus einem Plasmaprotein oder einem globulären Protein
- M3** und di- oder polyfunktionellem Aldehyd,
- M4** zur Herstellung eines medizinischen Klebstoffes.

Nach dem Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 (Ansprüche B) wird die Aufgabe mit folgenden Merkmalen gelöst:

- M1** Verwendung einer Klebstoffmischung
- M2.1** aus Albumin
- M3.1** und einem Dialdehyd, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht,
- M4** zur Herstellung eines medizinischen Klebstoffes
- M5** zur Anwendung in einem chirurgischen Klebeverfahren an einem menschlichen oder tierischen Patienten.

In den gemäß den Hilfsanträgen 2 und 3 verteidigten Fassungen kommen als weitere Merkmale hinzu:

Hilfsantrag 2 (Ansprüche C):

M6 wobei die Bindungsbildung weniger als eine Minute bis zur Vervollständigung benötigt.

Hilfsantrag 3 (Ansprüche D):

M5a ausgewählt aus der Befestigung chirurgischer Transplantate und Einrichtungen, Wundschluß, Traumareparatur und Haemostase.

4. Als zuständiger Fachmann ist vorliegend ein Team von Experten anzusehen (BGH GRUR 2007, 404, 406 - Carvedilol II), dem neben einem Chemiker der Fachrichtung organische Chemie und einem Biochemiker, jeweils mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet medizinischer Gewebeklebstoffe, auch ein Chirurg, der mit der Anwendung medizinischer Gewebeklebstoffe vertraut ist, angehören.

II.

1. Die jeweiligen Patentansprüche 1 nach Haupt- und Hilfsanträgen sind zwar insoweit hinsichtlich ihrer Kategorie geändert, als von einem Erzeugnis auf die Verwendung eines Erzeugnisses auch ohne Erweiterung des Schutzbereiches im Sinne von § 22 PatG nach Erteilung des Patents gewechselt werden kann, die geänderten Patentansprüche erweisen sich wegen der Erweiterung des Schutzbereiches gegenüber der erteilten Fassung aber als unzulässig, da sie den dortigen Ausschlussvermerk „wherein the composition does not comprise chlorohexidine digluconate and does not comprise insulin“ nicht mehr enthalten und damit einen erweiterten Schutzgegenstand gegenüber den erteilten Patentansprüchen aufweisen. Damit einher geht die Erweiterung des Schutzbereichs.

Bei der Prüfung der unzulässigen Erweiterung sind die Patentansprüche der erteilten Fassung mit denjenigen der verteidigten Fassungen zu vergleichen, wobei es vorliegend auch unerheblich ist, ob die Verwendung des Disclaimers in den Patentansprüchen der erteilten Fassung im Hinblick auf die Rechtsprechung der Großen Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts (G 1/03 - GRUR Int. 2004, 959 - Disclaimer/PPG) zulässig war.

Auch wenn der Senat die von der Klägerin geäußerten Bedenken an der Zulässigkeit eines solchen Disclaimers teilt, ändert dies nichts an der Tatsache, dass dieses Merkmal im Patentanspruch 1 erteilter Fassung den Schutzzumfang mitbestimmt.

Auch wenn die Klebstoffmischung in den nunmehr verteidigten Patentansprüchen 1 nach Hauptantrag und Hilfsanträgen ausschließlich aus den genannten Proteinen (Merkmal **M2**) und den genannten Aldehyden (Merkmal **M3**) besteht, schließt die vorliegende Mischung nicht aus, dass der daraus hergestellte medizinische Klebstoff (Merkmal **M4**) die von dem Disclaimer erfassten Stoffe enthalten kann.

In der erteilten Fassung waren diese Stoffe jedoch als Bestandteile des Klebstoffs (adhesive composition) zwingend ausgenommen.

2. Hinzu kommt, dass die jeweiligen Patentansprüche 1 nach den Hilfsanträgen 2 und 3 durch die Aufnahme des Merkmals **M6**, „wobei die Bindungsbildung weniger als eine Minute bis zur Vervollständigung benötigt“, den Gegenstand der ursprünglichen Anmeldung unzulässig erweitert (§ 21, Absatz 1, Nr. 4 PatG).

Denn die Bindungsbildung, d. h. die Vernetzungs- bzw. Aushärtungszeit „von weniger als eine Minute“, ist nur im Zusammenhang mit bestimmten Konzentrationsbereichen für die Protein- und Aldehydkomponente offenbart (vgl. WO 94/01508 A1, Seite 7, Zeilen 7 bis 11, 18 bis 24, Seite 8, Zeilen 15 bis 20, Seite 10, Zeilen 1 bis 9, 14 bis 23). Insofern korreliert die Vernetzungszeit von „weniger als eine Minute“ mit den bestimmten Konzentrationsbereichen der Klebstoffkomponenten, so dass die Aufnahme des Merkmals **M6** in die Hauptansprü-

che der Hilfsanträge 2 und 3 ohne gleichzeitige Angabe der Bemessung der Konzentrationsbereiche für die Protein- und Aldehydkomponente über den Gegenstand der Anmeldung in der ursprünglichen Fassung hinausgeht.

3. Da sich die jeweiligen Patentansprüche 1 nach Hauptantrag sowie Hilfsanträgen 1 und 2 als unzulässig geändert erweisen und deshalb das Patent in diesen Fassungen nicht verteidigt werden kann, bedürfen die jeweils weiteren Patentansprüche 2 bis 20 bzw. 2 bis 16 der Anspruchssätze **A** bis **C** keiner eigenständigen Sachprüfung, und es ist ausschließlich die mit Hilfsantrag 3 verteidigte Fassung (Ansprüche **D**) auf ihre Bestandsfähigkeit zu untersuchen. Nach der Rechtsprechung des Senats bringt nämlich der Patentinhaber im Nichtigkeitsverfahren mit der Einreichung von Anspruchssätzen seinen Willen zum Ausdruck, in welcher Reihenfolge und in welcher Form er das Streitpatent beschränkt verteidigen will und eine Prüfung wünscht. Es besteht deshalb kein Anlass für die Annahme, dass er nur einzelne Patentansprüche aus dem jeweiligen Anspruchssatz vorrangig vor weiteren, hilfsweise eingereichten Anspruchssätzen verteidigen will (BPatG GRUR 2009, 46 - Ionenaustauscherverfahren), zumal der Patentinhaber in der mündlichen Verhandlung auch auf ausdrückliches Befragen keine weiteren Hilfsanträge mehr gestellt hat. Da jedoch auch im Hilfsantrag 3 die Patentansprüche 1 bis 12 die vorbeschriebenen Mängel aufweisen, bedarf es nur einer inhaltlichen Prüfung der Patentansprüche 13 bis 16, da der Senat insoweit nicht ausschließt, dass der Patentinhaber diese als nebengeordnete Sach- bzw. Erzeugnisansprüche isoliert verteidigen will (vgl. BGH GRUR 2007, 862 - Informationsübermittlungsverfahren II; einschränkend BGH GRUR 2008, 1128 - Installiereinrichtung).

III.

Da die Patentansprüche 13 bis 16 gemäß Hilfsantrag 3 in der erteilten Fassung (vgl. Streitpatent, Ansprüche 11 bis 15) den Disclaimer und auch das unzulässige Merkmal **M6** nicht aufweisen, sind sie zwar zulässig, sie haben jedoch mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand.

1. Der verteidigte Gegenstand des Nebenanspruchs 13 nach Hilfsantrag 3 betrifft einen Kit, welcher einen ersten Behälter, in dem Albumin enthalten ist, und einen zweiten Behälter, in dem ein Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, enthalten ist, umfasst, zur Verwendung bei der therapeutischen Verabreichung eines medizinischen Klebstoffes, der eine Klebstoffmischung aus Albumin und einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, umfasst.

Der Fachmann wird sich auf der Suche nach der Lösung seines Problems zunächst der auch im Streitpatent in Absatz [0006] einleitend gewürdigten US 4 359 049 (**K7**) zuwenden, weil diese bereits eine Vorrichtung für die Applikation eines medizinischen Klebstoffs auf Grundlage von Human- oder Tierproteinen offenbart, d.h. eine Vorrichtung für die Applikation eines Gewebeklebers zum Verbinden von menschlichen oder tierischen Geweben oder Organteilen, zum Verschluss von Wunden, zum Stillen von Blutungen oder dergleichen (vgl. **K7**, Spalte 1, Zeilen 7 bis 11). Mithin wird die aus der **K7** bekannte Vorrichtung im gleichen Anwendungsgebiet wie der Streitgegenstand ebenfalls zur therapeutischen Verabreichung eines Klebstoffs verwendet und stellte sich für den Fachmann als vielversprechender Einstieg in seine Problemlösung dar (BGH GRUR 2009, 1039 - Fischbissanzeiger).

Der medizinische Gewebeklebstoff der **K7** wird, wie bei der nunmehr beanspruchten Lehre, in situ durch Zusammenbringen zweier Lösungen gebildet, wobei eine davon eine Lösung mit Thrombin und die andere davon eine Lösung mit Faktor XIII und Fibrinogen ist (vgl. **K7**, Spalte 1, Zeilen 11 bis 13 i. V. m. Spalte 2, Zeilen 36 bis 39). Festzuhalten ist, dass auch schon die Streitpatentschrift im Absatz [0005] einen solchen Gewebeklebstoff als bekannt angibt. Die **K7** sieht ebenso wie die Lehre des Streitpatents zur Bereitstellung des Klebstoffs zwei Behälter vor, die jeweils eine der beiden Lösungen enthalten. In der Figur 1 sind diese Behälter als Spritzenbehälter mit den Bezugszeichen 1 und 2 dargestellt (vgl. **K7**, Figur 1 i. V. m. Spalte 2, Zeilen 36 bis 41).

Demzufolge beschreibt die **K7** einen Kit entsprechend dem Streitpatent, welcher einen ersten Behälter mit einer ersten Klebstoffkomponente und einen zweiten Behälter mit einer zweiten Klebstoffkomponente umfasst, zur Verwendung bei der therapeutischen Verabreichung des Klebstoffs.

Von **K7** unterscheidet sich der Gegenstand des verteidigten Patentanspruchs 13 somit nur durch die Art der Klebstoffkomponenten. Die Verwendung von Albumin und einem Dialdehyd, insbesondere Glutaraldehyd, als Komponenten eines medizinischen Klebstoffes waren dem Fachmann aber bereits aus der **K1** bekannt.

In der Druckschrift US 5 015 677 (**K1**) sind bereits medizinische Klebstoffmischungen beschrieben, die neben 5 bis 99 Gew.-% polyphenolischen Protein und 1 bis 40 Gew.-% Vernetzungsmittel als weitere Komponente auch bis zu 50 Gew.-% Füllstoff enthalten (vgl. **K1**, Anspruch 1 i. V. m. Anspruch 7). Als chemisches Vernetzungsmittel schlägt die **K1** in Spalte 5, Zeilen 2 bis 6, konkret vier Stoffe vor, darunter auch Glutaraldehyd als difunktionellen Aldehyd, wobei dem Leser dieser Druckschrift Glutaraldehyd nochmals in Spalte 15, Zeilen 4 bis 8, individualisiert als geeigneter Vernetzer empfohlen wird.

Als Füllstoffe werden Stoffe mit biokompatiblen Eigenschaften der Klebstoffmischung zugesetzt, darunter auch Proteine wie Albumin und Casein (vgl. **K1**, Spalte 5, Zeilen 28 bis 36). Der Einfluss eines solchen Proteins als Füllstoff auf die Klebekraft einer Klebstoffmischung ist in Beispiel 12 anhand von Casein gezeigt. Hierzu wurde die Klebekraft des polyphenolischen Proteins sowie des Caseins jeweils allein und in Kombination beider Proteine verglichen und festgestellt, dass bei Anwesenheit beider Proteine in der Klebstoffmischung die Klebekraft deutlich erhöht ist (vgl. **K1**, Spalte 12, Zeilen 19 bis 44), was nichts anderes bedeutet, als dass auch das als Füllstoff aufgeführte Protein Casein, wie chemisch nicht anders zu erwarten, an der Vernetzung und damit Härtung des Klebstoffs teilnimmt. Dadurch erhält der Fachmann einen deutlichen Fingerzeig, dass in der **K1** nicht nur die polyphenolischen Proteine, sondern auch als Füllstoff deklarierte Proteine, neben Casein auch Albumin, als aktive Komponenten der Klebstoffmischung fungieren, wobei erst in Gegenwart eines Vernetzungsmittels und eines Proteins als

Füllstoff die maximale Klebekraft erreichbar ist (vgl. **K1**, Spalte 12, Zeilen 15 bis 18).

Der Fachmann wird ohne weiteres erkennen, dass er die aufgrund von Beispiel 12 mit dem Vernetzungsmittel DTSSP (3,3'-dithiobis(sulfosuccinimidylpropionat)) gewonnene Erkenntnis auch auf diverse aliphatische oder aromatische Dialdehyde, insbesondere auch auf Glutaraldehyd, als Vernetzungsmittel übertragen kann (vgl. **K1**, Spalte 4, Zeilen 31 bis 33 i. V. m. Spalte 4, Zeile 68 bis Spalte 5, Zeile 7), zumal Beispiel 12 ausdrücklich zur Demonstration des grundsätzlichen Effekts eines Vernetzungsmittels dient (vgl. **K1**, Spalte 12, Zeile 45 bis Spalte 13, Zeile 16). Mit der damit erzielten, verbesserten Klebewirkung (vgl. **K1**, Spalte 12, Zeile 60 bis Spalte 13, Zeile 15) wird der Fachmann zwangsläufig die Erwartung verbinden, dass diese Verbesserung nicht nur mit Casein, sondern auch mit Albumin eintritt. Er wird deshalb selbstverständlich in die Lösung seines Problems auch albuminhaltige Klebstoffmischungen einbeziehen (BGH GRUR 2009, 746 - Betrieb einer Sicherheitseinrichtung).

Um die Komponenten gemäß **K1** in einem Kit gemäß **K7** bereitzustellen, bedarf es deshalb jedoch keines erfinderischen Zutuns. Dies liegt auf der Hand, zumal - ebenso wie in der **K1** - der Kit gemäß Anspruch 13 nach Hilfsantrag 3 weitere Komponenten in den Behältern aufgrund des Anspruchswortlauts nicht ausschließt.

Im Übrigen ist dem Fachmann aus der gattungsgemäßen **K14** bekannt, dass Albumin mit Glutaraldehyd ohne Weiteres vernetzt und ausgehärtet werden kann. Gemäß **K14** wird eine Mischung aus Rinderserumalbumin (BSA) und Glutaraldehyd (GTA) auf die Oberfläche eines arteriellen Polyester-Transplantats aufgebracht, die dort zu einer Beschichtung aushärtet. Für in-vivo-Untersuchungen wurde anschließend dieses mit der vernetzten Albuminbeschichtung versehene Polyester-Transplantat in die Bauchfellhöhle einer Ratte eingesetzt (vgl. **K14**, Seite 19, linke Spalte, Absatz „Graft Selection“ bis rechte Spalte, Abschnitt „Graft Preparation“ i. V. m. Seite 20, rechte Spalte, Abschnitt „Tissue Reaction“), wobei

festgestellt wurde, dass die mit Glutaraldehyd vernetzte Albuminbeschichtung als Dichtungsmittel für Blutelemente dient (vgl. **K14**, Seite 22, linke Spalte, Absatz 1).

Insofern wird in der **K14** eine Mischung aus Albumin und Glutaraldehyd beschrieben, wobei diese Zusammensetzung als Dichtstoff von arteriellen Transplantaten im Rahmen eines chirurgischen Verfahrens an einem Tier, hier zur Haemostase, verwendet wird. Da das Albumin nach dem Aushärten auf dem Substrat eine Beschichtung bildet, offenbart die **K14** des Weiteren auch die Bindungsbildung bzw. Vernetzung zwischen Albumin und einem biokompatiblen Substrat, die ja auch gemäß Anspruch 8 oder 10 nach Hilfsantrag 3 vorgesehen ist.

Patentanspruch 13 nach Hilfsantrag 3 hat daher mangels erfinderischer Tätigkeit gegenüber **K7** in Kombination mit **K1** keinen Bestand.

2. Der verteidigte Gegenstand des Nebenanspruchs 14 nach Hilfsantrag 3 erweist sich ebenfalls als nicht erfinderisch. Er betrifft einen Kit, der sich vom Kit des Anspruchs 13 dadurch unterscheidet, dass für die Klebstoffkomponenten zusätzlich noch Gewichtsbezeichnungen angegeben sind, nämlich:

- in einem ersten Behälter ist eine Albumin-Komponente in einer Konzentration von zwischen 30 bis 55 Gew.-% enthalten,
- in einem zweiten Behälter ist die Dialdehyd-Komponente aus einem Dialdehyd, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Glyoxal, Succinaldehyd, Glutaraldehyd, Malealdehyd und Phthalaldehyd besteht, in einer Konzentration von zwischen 5 und 15 Gew.-% enthalten, wobei die Albumin- und Dialdehyd-Komponenten in ausreichenden Mengen vorliegen, um das Vermischen von einem Gewichtsteil Dialdehyd-Komponente mit zwischen 5 und 60 Gewichtsteilen Albumin-Komponente zu ermöglichen.

Eine Anregung, die betreffenden Klebstoffkomponenten in solchen Bemessungen in den Behältern vorzusehen, erhält der Fachmann aus der **K1**. Wie bereits vorstehend unter III. 1. zum Anspruch 13 gemäß Hilfsantrag 3 dargelegt, können dort

Albumin als Protein in seiner Funktion als Füllstoff mit einer Konzentration bis zu 50 Gew.-% und das Vernetzungsmittel Glutaraldehyd in einem Anteil von 1 bis 40 Gew.-% in der Klebstoffmischung enthalten sein. Damit überschneiden sich die Anteilsbereiche der Komponenten in weitem Umfang mit den beanspruchten Bereichen. Im Übrigen liegt es im routinemäßigen Handeln des Fachmanns, zur Optimierung die Mischungsverhältnisse der Komponenten zu untersuchen, um die bestmöglichen Klebeeigenschaften aufzufinden. Ein damit verbundener, unerwarteter Effekt hinsichtlich der Klebewirkung ist beim Streitgegenstand auch nicht zu erkennen, zumal die Reißfestigkeit gemäß Anspruch 2 bzw. 7 nach Hilfsantrag 3 auch gemäß K1, Beispiel 12, problemlos erzielt wird (vgl. **K1**, Spalten 12/13, letzte Spalte der Tabelle). Damit hat auch der Nebenanspruch 14 gegenüber der **K7** und der **K1** mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand.

3. Entsprechendes wie vorstehend unter Abschnitt **III.1.** ausgeführt, gilt für den Applikator gemäß Nebenanspruchs 15 nach Hilfsantrag 3, der gegenüber dem Kit gemäß Anspruch 13 nach Hilfsantrag 3 keine unterschiedlichen, erfindungswesentlichen Merkmale aufweist, sowie für den nach Patentanspruch 16 als Spritze ausgestalteten Applikator.

IV.

Bei dieser Sachlage war auf die übrigen, von der Klägerin eingeführten Druckschriften ebenso wenig einzugehen wie auf die seitens der Beklagten vorgelegten weiteren Dokumente und abgegebenen Erklärungen, aus denen sich keine Anhaltspunkte ergaben, die den Senat zu einem anderen Ergebnis hätten gelangen lassen können. Das Patent war deshalb insgesamt für nichtig zu erklären.

V.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 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 ist
am
31. Januar 2010
aus dem Dienst
ausgeschieden.

Engels

Dr. Egerer

Zettler

Dr. Lange

Engels

Pr