BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 22/10

Verkündet am:
18. September 2012
Anderer
Justizangestellte
als Urkundsbeamtin
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 18. September 2012 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. Meier-Beck, den Richter Keukenschrijver, die Richterin Mühlens und die Richter Dr. Grabinski und Dr. Bacher

für Recht erkannt:

Die Berufung gegen das am 6. Oktober 2009 verkündete Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts wird zurückgewiesen.

Auf die Anschlussberufung wird das ergänzende Schutzzertifikat 12 2004 000 032 für nichtig erklärt.

Die Streithelferin der Beklagten trägt die Kosten des Berufungsverfahrens einschließlich der Kosten der Nebenintervention.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

1 Die Beklagte ist Inhaberin des mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 566 709 (Streitpatents), das eine Zusammensetzung aus einer Tramadol-Verbindung und Acetaminophen und deren Verwendung betrifft und am 3. September 1992 unter Inanspruchnahme der Priorität einer Anmeldung in den Vereinigten Staaten vom 6. September 1991 angemeldet worden ist. Sie ist ferner Inhaberin des ergänzenden Schutzzertifikats 12 2004 000 032 für Tramadolhydrochlorid in Kombination mit Paracetamol, dessen Laufzeit mit Ablauf des 5. April 2017 endet. Die Streithelferin

Matthias Prinz
Rechtsanwalt www.prinz.law

der Beklagten (nachfolgend: Streithelferin) ist Inhaberin einer ausschließlichen Lizenz an den beiden Schutzrechten.

2 Patentanspruch 1, auf den die übrigen elf Patentansprüche zurückbezogen sind, hat in einem während des Nichtigkeitsverfahrens durchgeführten Beschränkungsverfahren folgende Fassung erhalten:

> "A pharmaceutical composition comprising a tramadol compound and acetaminophen as its sole active ingredients, wherein the ratio of the tramadol compound to acetaminophen is a weight ratio from about 1:1 to about 1:1600."

3 Die Klägerin hat geltend gemacht, der Gegenstand des Streitpatents sei sowohl in der erteilten als auch in der neuen Fassung nicht patentfähig.

4 Das Patentgericht hat das Streitpatent antragsgemäß für nichtig erklärt. Dagegen hat sich die Berufung der Streithelferin gerichtet, der die Klägerin entgegengetreten ist. Nachdem das Streitpatent im Laufe des Berufungsverfahrens durch Zeitablauf erloschen ist, haben die Beteiligten den Rechtsstreit insoweit in der Hauptsache für erledigt erklärt und wechselseitig Kostenantrag gestellt. Die Klägerin beantragt im Wege der Anschlussberufung, das ergänzende Schutzzertifikat für nichtig zu erklären. Die Streithelferin tritt der Anschlussberufung entgegen.

5 Im Auftrag des Senats hat Prof. Dr. M.

ein schriftliches Gutachten erstattet, das er in der mündlichen Verhandlung erläutert und ergänzt hat.

Hinweis: Auch Teile der Urteilssammlung sind als Datenbank nach §§ 87a ff. UrhG geschützt.

JLaw – Gesetze und Urteile (mobile App)
Kostenlos
Über 200 Gesetze
Über 100.000 Urteile
JLaw – für Android
JLaw – für iOS

Entscheidungsgründe:

6 Die zulässige Berufung, auf die nach der übereinstimmenden Erledigungserklärung nur noch die erstinstanzliche Kostenentscheidung zu überprüfen war, ist unbegründet. Die zulässige Anschlussberufung hat hingegen Erfolg.

7 I. Das Streitpatent betrifft eine Zusammensetzung aus einer Tramadol-Verbindung und Acetaminophen.

8 Im Stand der Technik waren diese Wirkstoffe als Analgetika bekannt. Der Wirkungsmechanismus von Tramadol ((1RS, 2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol) wird in der Streitpatentschrift als weitgehend, aber nicht vollständig opioidähnlich bezeichnet. Acetaminophen (APAP, Paracetamol) ist ein Nicht-Opioid. Nach den Ausführungen in der Streitpatentschrift war im Stand der Technik auch die Kombination von Opioiden mit nicht opioiden analgetischen Mitteln bekannt, unter anderem zur Erzielung von Synergieeffekten oder zur Vermeidung von Nebenwirkungen.

9 Das Streitpatent betrifft das technische Problem, ein Kombinationspräparat auf der Basis von Tramadol mit verbesserter Wirkung zur Verfügung zu stellen.

10 Zur Lösung des Problems schlägt das Streitpatent in Patentanspruch 1 eine Zusammensetzung vor, deren Merkmale sich wie folgt gliedern lassen:

1. Es handelt sich um eine pharmazeutische Zusammensetzung.

2. Diese umfasst
   a) eine Tramadol-Verbindung,
   b) Acetaminophen und
   c) keinen weiteren aktiven Bestandteil.

3. Das Gewichtsverhältnis zwischen der Tramadol-Verbindung und Acetaminophen liegt im Bereich von etwa 1:1 bis etwa 1:1600.

11 II. Das Patentgericht hat seine Entscheidung im Wesentlichen wie folgt begründet:

12 Der Gegenstand des Streitpatents sei dem Fachmann, einem Pharmazeuten oder pharmazeutischen Chemiker mit mehrjähriger Erfahrung in der Entwicklung und Herstellung von Schmerzmitteln, der mit einem auf Schmerztherapie spezialisierten Mediziner zusammenarbeite, durch den Stand der Technik, insbesondere durch die US-Patentschrift 3 652 589 (HE3) und die Veröffentlichungen von Brinkmann (Analgetikatherapie bei Tumorpatienten in der Praxis, Z. Allg. Med. 65, 166-168 (1989), HE10) und Ganzer et al. (Die Schmerzbehandlung bei fortgeschrittenen Geschwülsten der Kopf-Hals-Region, Laryng. Rhinol. Otol. 67 (1988), 90-93, HE2) nahegelegt.

13 In HE3 werde Tramadol als ein stark wirksames Analgetikum bezeichnet, das im Vergleich zu anderen bekannten Schmerzmitteln weniger toxisch sei und in geringerem Maße Nebenwirkungen wie Atemdepression oder Abhängigkeit aufweise. Dieser Entgegenhaltung sei auch zu entnehmen, dass sich die Kombination mit anderen Wirkstoffen als therapeutisch wertvoll erwiesen habe, wobei oft ein synergistischer Effekt beobachtet worden sei. Als Ausführungs-

beispiel 23 sei eine Kombination aus Tramadol, Paracetamol und zwei anderen Arzneistoffen offenbart.

14 Vor diesem Hintergrund habe es keines erfinderischen Zutuns bedurft, eine Zusammensetzung vorzuschlagen, die lediglich Tramadol und Paracetamol enthalte. Dem Fachmann sei zum Prioritätstag aus HE10 und HE2 die gleichzeitige Verabreichung dieser beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen ohne Zugabe weiterer gleichwirkender Arzneistoffe bekannt gewesen. Die Anregung, die beiden Wirkstoffe in einer fixen Formulierung bereitzustellen, habe sich aus HE3 ergeben. Die Zugabe der im dort offenbarten Ausführungsbeispiel eingesetzten weiteren Wirkstoffe habe die Fachwelt, wie aus HE2 entnommen werden könne, zum Prioritätszeitpunkt nicht mehr als sinnvoll angesehen. Die Einstellung der Gewichtsverhältnisse habe der Fachmann ausgehend von den genannten Entgegenhaltungen im Rahmen von üblichen Dosisfindungsstudien ermitteln können.

15 Für den Gegenstand von Patentanspruch 12 gelte nichts anderes. Die Verwendung von Tramadol und Paracetamol sei im Stand der Technik primär im Zusammenhang mit der Schmerzbehandlung bei Menschen beschrieben.

16 III. Diese Beurteilung hält der Überprüfung im Berufungsverfahren jedenfalls im Ergebnis stand. Dies führt zur Bestätigung der erstinstanzlichen Kostenentscheidung und zur Nichtigerklärung des Schutzzertifikats.

17 1. Soweit das Patentgericht das Streitpatent für nichtig erklärt hat, ist seine Entscheidung aufgrund der übereinstimmenden Erledigungserklärung wirkungslos geworden (vgl. BGH, Urteil vom 10. September 2009 - Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123 Rn. 79 - Escitalopram).

18 2. Aufgrund der - sachdienlichen - Klageerweiterung, in der eine zulässige und trotz der übereinstimmenden Erledigungserklärung hinsichtlich des

Streitpatents weiterhin wirksame (vgl. BGH, Beschluss vom 22. Mai 1984 - III ZB 9/84, NJW 1986, 852) Anschlussberufung liegt, ist gemäß Art. 15 Abs. 1 Buchst. c der Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (ABl. L 152 S. 1) und § 81 Abs. 1 Satz 3 PatG das auf der Grundlage des Streitpatents erteilte ergänzende Schutzzertifikat für nichtig zu erklären.

19 a) Der Gegenstand von Patentanspruch 1 ist dem Fachmann, den das Patentgericht zutreffend definiert hat, durch den Stand der Technik nahegelegt.

20 In der Veröffentlichung von Ganzer et al. (Die Schmerzbehandlung bei fortgeschrittenen Geschwülsten der Kopf-Hals-Region, Laryng. Rhinol. Otol. 67 (1988), 90-93, HE2) wird für die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten eine abgestufte Vorgehensweise als bewährt bezeichnet. Für eine erste Phase wird in erster Linie Paracetamol vorgeschlagen (HE2 S. 92 re. Sp.). Für den Fall, dass sich die Schmerzen damit nicht beherrschen lassen, wird zusätzlich, je nach dominierender Schmerzart, ein zentrales Analgetikum oder ein Neuroleptikum vorgeschlagen (HE2 S. 92/93). Als Beispiele für die zweite Phase werden in Tabelle 6 zum einen die Verabreichung von vier- bis sechsmal 1000 mg Paracetamol und sechsmal 50 mg Tramadol oder zweimal 30 bis 60 mg Morphinsulfat und zum anderen die Verabreichung der genannten Menge von Tramadol und 15 bis 50 mg Chlorprothixen (Truxal) angeführt. Für eine dritte Stufe wird die Kombination aller drei Wirkstoffe vorgeschlagen, für eine vierte Stufe eine Dreierkombination mit Buprenorphin anstelle von Tramadol bzw. Morphinsulfat.

21 (1) Dies gab dem Fachmann Anlass, zur Schmerzbehandlung eine gleichzeitig zu verabreichende Kombination aus Tramadol und Paracetamol mit einem Gewichtsverhältnis von 1:20 in Betracht zu ziehen.

22 Den in HE2 offenbarten Angaben zur Zahl der Verabreichungen pro Tag ist zwar zu entnehmen, dass es auch in Betracht kommt, zu bestimmten Zeit-

punkten nur einen der beiden Wirkstoffe zu verabreichen. Zu den offenbarten Behandlungsvarianten gehört aber auch, dass beide Wirkstoffe jeweils sechsmal pro Tag verabreicht werden. Für diese Variante kann aus HE2 zwar ebenfalls nicht ausdrücklich entnommen werden, dass die Arzneimittel jeweils zum gleichen Zeitpunkt zu verabreichen sind. Wie der gerichtliche Sachverständige im Einzelnen dargelegt hat, war es aus Sicht des Fachmanns aber schon im Prioritätszeitpunkt erstrebenswert, die Zahl der Verabreichungszeitpunkte möglichst gering zu halten. Angesichts dessen ist die gleichzeitige Verabreichung eine Variante, die der Fachmann schon am Prioritätstag als bevorzugt in Betracht zu ziehen hatte. Dass bei einzelnen Patienten nur eine zeitlich versetzte Verabreichung die angestrebten Wirkungen hervorrufen mag, führt nicht zu einer abweichenden Beurteilung. Der Fachmann hatte vor dem aufgezeigten Hintergrund schon deshalb Anlass, jedenfalls auch eine gleichzeitige Verabreichung in Betracht zu ziehen, weil diese bei einem erheblichen Anteil von Patienten erfolgversprechend ist und die Einhaltung des in der HE2 als wesentlich angesehenen festen Zeitschemas erleichtert.

23 Aus den in HE2 offenbarten Angaben zur Verabreichungsform und zur Wirkungsdauer ergeben sich keine Hinweise, die dem Fachmann eine andere Beurteilung nahegelegt haben. Die Verabreichungsform ist nach den Angaben des gerichtlichen Sachverständigen bei der in HE2 beschriebenen Dauerbehandlung nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Die Unterschiede in der Wirkungsdauer, die in HE2 für Paracetamol mit vier bis sechs Stunden und für Tramadol mit zwei bis vier Stunden angegeben wird, korrespondieren mit der angegebenen Bandbreite für die Verabreichungshäufigkeit und schließen es nicht aus, beide Wirkstoffe sechsmal pro Tag jeweils gleichzeitig zu verabreichen, wie dies als eines von mehreren Anwendungsbeispielen in HE2 angeführt wird. Soweit der Stufenplan in der HE2 die Verabreichung von Paracetamol-Zäpfchen vorsieht, hat der gerichtliche Sachverständige die orale Gabe als überwiegend üblich bezeichnet; dies steht damit in Einklang, dass auch noch der Veröffentlichung einer oralen Medikation stets der Vorzug gebührt.

24 (2) Als geeignetes Mittel für die gleichzeitige (orale) Verabreichung von Tramadol und Paracetamol war dem Fachmann auch die Zusammenfassung dieser Wirkstoffe in einem fixen Kombinationspräparat nahegelegt.

25 Kombinationspräparate zur Schmerzbehandlung waren, wie der gerichtliche Sachverständige bestätigt hat, im Stand der Technik bekannt. Solche Präparate enthielten zwar überwiegend Wirkstoffe zur Behandlung in der ersten Stufe. In der Roten Liste (HE4) war mit dem Produkt Ultrapyrin aber auch ein zur Behandlung in der zweiten Stufe geeignetes Präparat aufgeführt. Vor diesem Hintergrund bestand für den Fachmann Anlass, die Zusammenfassung in einem fixen Kombinationspräparat auch für andere Wirkstoffkombinationen in Betracht zu ziehen, deren gleichzeitige Verabreichung erfolgversprechend ist.

26 Für die im Streitfall in Rede stehende Kombination aus Tramadol und Paracetamol ergab sich eine zusätzliche Anregung aus der Veröffentlichung von Brinkmann (Analgetikatherapie bei Tumorpatienten in der Praxis, Z. Allg. Med. 65, 166-168 (1989), HE10), in der ähnlich wie in HE2 eine abgestufte Schmerzbehandlung von Tumorpatienten beschrieben und die Zusammenfassung mehrerer Wirkstoffe in einem Kombinationspräparat ausdrücklich als wünschenswert bezeichnet wird. Diese Einschätzung wird in HE10 zwar im Anschluss an die Ausführungen zur ersten Behandlungsstufe geäußert, in der Tramadol noch nicht zum Einsatz gelangt. Aus dem Gesamtzusammenhang, insbesondere aus dem vom gerichtlichen Sachverständigen bestätigten Umstand, dass im Stand der Technik zahlreiche Kombinationspräparate für die Behandlung in der ersten Stufe verfügbar waren, und dem Umstand, dass der Wunsch nach fixen Kombinationen mit der "oft sehr schwierigen Compliance-Frage bei Tumorpatienten" begründet wird, die für die zweite und dritte Behandlungsstufe mindestens gleiche Bedeutung hat, ergibt sich jedoch mit hinreichender Deutlichkeit, dass sich die Ausführungen in HE10 auch auf die weiteren Behandlungsstufen beziehen.

27 Die von der Streithelferin angeführten allgemeinen Nachteile eines fixen Kombinationspräparats, insbesondere die eingeschränkte Steuerbarkeit bei der Verabreichung und der Umstand, dass eine Zulassung als Arzneimittel möglicherweise nur unter erschwerten Voraussetzungen zu erwarten war, führen nicht zu einer abweichenden Beurteilung. Der Fachmann konnte dem Umstand, dass im Stand der Technik dennoch zahlreiche Kombinationspräparate verfügbar waren, entnehmen, dass diese Nachteile überwindbar sind und keinen hinreichenden Grund bilden, von der Entwicklung eines aufgrund anderer Zusammenhänge nahegelegten Kombinationspräparats abzusehen.

28 Auch in diesem Zusammenhang führen mögliche Unterschiede in der Bioverfügbarkeit nicht zu einer abweichenden Beurteilung. Wie der gerichtliche Sachverständige dargelegt hat, können solche Unterschiede zwar im Einzelfall dazu führen, dass für ein fixes Kombinationspräparat nicht mit demselben Erfolg gerechnet werden kann wie bei einer getrennten Verabreichung. Dieses eher abstrakte Risiko mindert die Erfolgsaussichten jedoch nicht in einem Maße, das es angezeigt erscheinen ließe, von einer aus anderen Gründen nahegelegten fixen Wirkstoffkombination Abstand zu nehmen.

29 Ein einschlägiges Vorurteil kann auch nicht der in HE2 enthaltenen Empfehlung entnommen werden, periphere Analgetika möglichst als Monosubstanz zu verwenden, da ihre Kombination mit Barbituraten, Codein und ähnlichem keinen therapeutischen Vorteil biete, sondern lediglich das Risiko von Nebenwirkungen erhöhe. Diese Empfehlung ist zwar nicht ausdrücklich auf die Behandlung in der ersten Stufe beschränkt und erfasst ihrem Wortlaut nach auch die Kombination von Paracetamol und Tramadol. Aus dem Zusammenhang der Veröffentlichung ist jedoch mit hinreichender Deutlichkeit zu entnehmen, dass die geäußerten Bedenken für diese Kombination nicht gelten, weil diese in den nachfolgenden Passagen ausdrücklich als therapeutisch vorteilhaft hervorgehoben wird.

30 Die von der Streithelferin angeführten Synergieeffekte führen ebenfalls nicht zu einer abweichenden Beurteilung. Nach den Ausführungen des gerichtlichen Sachverständigen kann zwar nicht ausgeschlossen werden, dass der Eintritt solcher Effekte auch davon abhängt, ob die Wirkstoffe in einem Kombinationspräparat oder in zwei getrennten Formulierungen verabreicht werden. Solche Unterschiede sind jedoch nur in Ausnahmefällen zu erwarten. Mangels konkreter Anhaltspunkte hatte der Fachmann deshalb Anlass zu der Erwartung, dass sich Synergieeffekte, die bei gleichzeitiger Verabreichung in zwei getrennten Formulierungen eintreten, in gleicher Weise auch bei Verabreichung eines fixen Kombinationspräparats einstellen. Konkrete Anhaltspunkte, die für die Kombination aus Tramadol und Paracetamol eine abweichende Einschätzung nahelegen könnten, sind weder dargelegt noch sonst ersichtlich.

31 b) Dass der Gegenstand der auf Patentanspruch 1 zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 11 oder des die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Schmerzbehandlung bei Säugern betreffenden Patentanspruchs 12 hinsichtlich der erfinderischen Tätigkeit einer anderen Beurteilung unterliegen könnte, ist ebenfalls weder geltend gemacht noch sonst ersichtlich.

32 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG sowie § 101 Abs. 1, § 97 Abs. 1, § 91 Abs. 1 und § 91a ZPO.

33 Hinsichtlich der erstinstanzlichen Kosten verbleibt es bei der Kostenentscheidung des Patentgerichts, das das Streitpatent zu Recht für nichtig erklärt hat. Die Kosten des Berufungsverfahrens - einschließlich der Kosten der Anschlussberufung - fallen der Streithelferin der Beklagten zur Last, weil nur sie auf Beklagtenseite am Rechtsmittelverfahren aktiv beteiligt war.

Meier-Beck Keukenschrijver Mühlens

Grabinski Bacher

Vorinstanz:
Bundespatentgericht, Entscheidung vom 06.10.2009 - 3 Ni 51/07 (EU) -