

BUNDESPATENTGERICHT

Leitsatz

Aktenzeichen:	3 Ni 36/04
Entscheidungsdatum:	27. Juni 2006
Rechtsbeschwerde zugelassen:	nein
Normen:	Art. 15 Abs. 1 Nr. c EG-V Nr. 1768/92 - Arzneimittel

Alendronsäure

1. Wird die beschränkte Verteidigung eines Schutzzertifikats (vgl. BGH GRUR 2002, 415, 417 - Sumatriptan) geltend gemacht, dem ein bereits erloschenes Grundpatent zugrunde liegt, und ist deshalb Art. 15 Abs. 1 Nr. c 2. Alt. EG-V Nr. 1768/92 (Arzneimittel) anzuwenden, so unterliegt die Beurteilung der Nichtigkeit des Zertifikats trotz des verkürzten Wortlauts der 2. Alternative denselben einschränkenden Voraussetzungen wie sie in der 1. Alt. für das noch nicht erloschene Grundpatent bestimmt sind. Eine Nichtigkeitsklärung des Zertifikats ist deshalb nur dann gerechtfertigt, wenn sich das erloschene Grundpatent auch bei der beschränkten Verteidigung nicht als bestandskräftig erweist oder aber das gegebenenfalls beschränkte Zertifikat nicht mehr von den Ansprüchen des Grundpatents erfasst wird.



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

3 Ni 36/04
hinzuverbunden
3 Ni 38/04
und 3 Ni 40/05
DE 196 75 047
(Schutzzertifikat)
DE 33 13 049
(Grundpatent)

(Aktenzeichen)

URTEIL

Verkündet am
27. Juni 2006

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 047
zum deutschen Patent 33 13 049

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 27. Juni 2006 ...

für Recht erkannt:

- I. Das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 047 wird in vol-
lem Umfang für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.

- III. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die durch Senatsbeschluss vom 21. November 2005 unter dem führenden Aktenzeichen 3 Ni 36/04 verbundenen Klageverfahren der Klägerinnen zu I, II und III (3 Ni 36/04; 3 Ni 38/04; 3 Ni 40/05) richten sich gegen ein ergänzendes Schutzzertifikat, welches das Deutsche Patent- und Markenamt zugunsten der Beklagten mit Beschluss vom 17. Januar 2003 unter dem Aktenzeichen 196 75 047.4-41 für

„Alendronat, gegebenenfalls in der Form eines Salzes, Alendronat-Mononatrium 3 H₂O“

mit einer Laufzeit bis zum 12. April 2008 erteilt hat. Die Beklagte ist zugleich eingetragene Inhaberin des dem ergänzenden Schutzzertifikat zugrundeliegenden, am 12. April 1983 angemeldeten deutschen Patentes 33 13 049, dessen Erteilung am 25. Juli 1991 veröffentlicht worden ist und für das die Prioritäten der italienischen Patentanmeldungen 20 781A-82 vom 15. April 1982 und 01403F-83 vom 16. Februar 1983 in Anspruch genommen worden sind. Das Streitpatent betrifft eine „Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Gehalt an 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-biphosphonsäure“ und umfasst einen Patentanspruch, der wie folgt lautet:

„Pharmazeutische Zusammensetzung zur Inhibierung der Knochenreabsorption, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-biphosphonsäure oder eines ihrer Salze.“

Die Schutzdauer des Streitpatentes ist bereits am 12. April 2003, mithin vor Erhebung der am 27. August 2004 eingegangenen Klage der Klägerin zu I, der am

15. September 2004 eingegangene Klage der Klägerin zu II und der am 8. Juli 2005 eingegangenen Klage der Klägerin zu III abgelaufen.

Die Klägerinnen zu I, II und III machen geltend, dass im Hinblick auf fehlende Neuheit und mangelnde erfinderische Tätigkeit Gründe vorliegen, die die Nichtig-erklärung des erloschenen Grundpatentes gerechtfertigt hätten und deshalb das angegriffene ergänzende Schutzzertifikat für nichtig zu erklären sei. Dies gelte auch, soweit die Beklagte das Grundpatent nunmehr beschränkt verteidige. Zur Begründung verweisen sie auf folgende Dokumente:

- E1 Erteilungsbeschluss für das Schutzzertifikat DE 196 75 047.4
- E2 Registerauszug des Deutschen Patent- und Markenamtes zu E1
- E3 DE 33 13 049 C2
- E4 Registerauszug des Deutschen Patent- und Markenamtes zu E3
- E5 EP 0 039 033 A1
- E6 M.I. Kabachnik et al., Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya Nr. 2, Seiten 433 bis 437, Februar 1978, UDC 542.91:547.1'118 - vorgelegt als englische Übersetzung
- E7 Yu.E. Vel'tishchev et al., „Questions on Medical Chemistry“ 1975, Seiten 451 bis 461, UDK 615.31:547.241 I. 03(047)
- E7T englische Übersetzung von E7
- E8 Englischs Urteil des High Court of Justice, Neutral Citation Number [2003] EWHC 5 (Pat)
- E9 Englischs Urteil des Supreme Court of Judicature, Neutral Citation Number [2003] EWCA Civ 1545
- E10 H. Fleisch, Metab. Bone Dis. & Rel. Res. 1981, 4 & 5, S. 279 bis 288
- E11 R. Smith et al., The Lancet 1971, S. 945 bis 947
- E12 Fachinformation „Didronel®“, Juli 2002
- E13 W.B. Frijlink et al., The Lancet 1979, S. 799 bis 803
- E14 D.L. Douglas et al., Arthritis and Rheumatism, 1980, 23(10), S. 1185 bis 1192

- E15 H. Fleisch: „Biphosphonates-Introductory Remarks“, Symposium CEMO IV, Nyon (Schweiz), 1. bis 4. November 1981; Ed. Médecine et Hygiène 1982
- E16 Chemical Abstracts 1978, 88, Abstract 88:170246u
- E17 Auszug aus Chemical Abstracts, Tenth Collective Index (1977-1981)
- E18 Chemical Abstracts 1978, 88, Formula Index mit Verweis auf E16
- E19 Chemical Abstracts 1982, 96, Abstract 96:52503t
- E20 M.A. Dambacher, „Praktische Osteologie“ 1982, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Seite 96
- E21 Auszug aus den mit dem Antrag auf Erteilung eines ergänzenden Schutzzertifikates eingereichten Zulassungsunterlagen für „FOSAMAX“
- E22 DE 33 13 049 A1
- E23 Zusammenstellung aller am Prioritätstag des Streitpatentes bekannten Bisphosphonate
- E24 gutachtliche Stellungnahme von Prof. Dr. G. Russel vom 20. September 2002
- E24T deutsche Übersetzung von E24
- E25 Urteil LG Hamburg, AZ: 315 O 278/05 vom 1. Juni 2005
- E26 Urteil Gerichtshof Den Haag, NL, AZ: 239877/KG ZA 05-354 vom 25. April 2005
- E27 H. Fleisch, The British Journal of Clinical Practice, Symposium Supplement 13, 1981, S. 34 bis 45
- E28 H. Fleisch et al., Calcif. Tiss. Int. 27, 1979, S. 91 bis 94
- E29 GB 2 118 042 A
- E30 Gutachten von Dr. R. Newton vom 23. September 2002
- E30T Deutsche Übersetzung von E30
- E31 Urteil LG Düsseldorf, AZ: 4a O 411/05 vom 6. Dezember 2005
- E32 Gutachten von Prof. M. A. Dambacher (MD)
- E33 Gutachten von Dr. H. Fleisch vom 10. Mai 2005 mit 3 Seiten Übersetzungsauszug
- E34 Urteil des District Court Den Haag, AZ: 245396/HA ZA 05-2019
- E35 Gutachten Dr. G. Russel vom 3. März 2006
- E36 Zweites Gutachten von Dr. R. Newton

Die Klägerinnen stellen den Antrag,

das Schutzzertifikat 196 75 047 in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 047 unter Abweisung der weitergehenden Klage dadurch teilweise für nichtig zu erklären, dass sein Gegenstand wie folgt bezeichnet wird: Auf die am 18. Dezember 1996 eingegangene Anmeldung wird gemäß § 49 a Absatz 2 Satz 1 PatG ein ergänzende Schutzzertifikat für Alendronsäure in der Form eines Alkalimetallsalzes, vorzugsweise Alendronat-Mononatrium $3 \text{ H}_2\text{O}$ erteilt.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen zu I, II und III entgegen und ist der Auffassung, dass die von den Klägerinnen vorgetragenen Gründe nicht zu einer Nichtigerklärung des erloschenen Grundpatentes geführt hätten. Zur Stütze ihres Vorbringens verweist sie auf folgende Dokumente:

- B1 R. Schenk et al, Calcif. Tissue Int, 1986, 38, S. 342 bis 349
- B2 Tabelle: Aktivitätsvergleich von Clodronat, Pamidronat, Alendronat und Neridronat (basierend auf B1)
- B3 Diagramm: Graphischer Aktivitätsvergleich von Alendronat, Neridronat, Pamidronat und Clodronat (basierend auf B1)
- B4 Römpf Chemie Lexikon, 9. Aufl., S. 2193 „Kalke“ und S. 2265, 2266 „Knochen“
- B5 Rundschreiben von MSD an Ärzte vom 15. März 1996
- B6 US-Urteil vom 4. November 2002
- B7 DE-OS 18 13 659

- B8 H.H.P.J. Lemkes et al., Min. Electrol. Metab. 1979, 2, S. 459 bis 469
- B9 H. Shinoda et al., Min. Electrol. Metab. 1979, 2, S. 268 bis 269
- B10 P. H. Reitsma et al., Calcif. Tissue Int., 1980, 32, S. 145 bis 157
- B11 R. Felix et al., Symposiums CEMO IV, Nyon (Schweiz),
1.-4. November 1981, Ed. Médecine et Hygiène 1982, S. 369 bis 371
- B12 H. Fleisch in: Bone and Mineral Research-Annual 1, Ed. W. A. Peck, 1983,
S. 319 bis 357
- B12a Publikationshinweis zu B12
- B13 R. G. G. Russell et al., J. Bone and Mineral Res. 1999, 14, Suppl. 2, S. 53
bis 65
- B14 Entscheidung des US CAFC No. 03-1168 vom 30. Oktober 2003
- B15 US 4 621 077
- B16 Auszug aus der Gesetzesbegründung v. 4. September 1992 zum Gesetz-
entwurf zur Änderung des Patentgesetzes im Hinblick auf die EG-Verord-
nung Nummer 1768/92 vom 18. Juni 1992
- B17 J.-P. Bonjour et al, Symposium CEMO IV, Nyon (Schweiz), 1. bis
4. November 1981, Ed. Médecine et Hygiène 1982, S. 46 bis 73
- B18 C. Gennari et al., ibido, S. 284 bis 299
- B19 Auszüge aus der Zeugenaussage von Prof. Russel im parallelen britischen
Verfahren, 4 Seiten
- B20 Beispiele für Strukturvarianten von Bisphosphonsäuren
- B21 Tabelle mit zur Osteoporosetherapie zugelassenen Wirkstoffen
- B22 Entscheidung des District Court Stockholm AZ: T 15141-05 vom
6. Februar 2006
- B22a Protokoll zur Verhandlung vor dem District Court Stockholm, AZ: T 252-05,
T 15175-05 vom 6. Februar 2006
- B23 M.I. Kabachnik et al., Russian Chemical Reviews 1974, 43(9), S. 733
bis 744
- B24 Gutachten von G. Paterson vom 5. Dezember 2005
- B25 Erklärung zur Vorlage beim Bundespatentgericht von Prof. H. Fleisch vom
6. April 2006
- B26 Gutachten Prof. S. Ljunghall vom 29. August 2005

- B26a englische Übersetzung von B26
- B26b Lebenslauf von Prof. S. Ljunghall
- B26c S. Ljunghall et al., Auszüge aus „Medicines for Metabolic Skeletal Disease“, Social Council's Committee for Medicinal Information, 1983, 2 Seiten
- B27 Diagramm: Verkaufsanteil der auf dem Markt befindlichen zur Behandlung von Osteoporose zugelassenen Wirkstoff-Klassen im Zeitraum vom April 1996 bis April 2006
- B28 Diagramm: Verkaufsanteil der auf dem Markt befindlichen Bisphosphonate im Zeitraum vom Januar 2000 bis April 2006
- B29 Tabelle: Vergleich der zugelassenen Indikationen von Bisphosphonate enthaltenden Handelsprodukten

Entscheidungsgründe:

I.

Die zulässigen Klagen erweisen sich als begründet.

Die gegen das mit Beschluss vom 17. Januar 2003 nach der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikates für Arzneimittel (EG-V Nr. 1768/92 - Arzneimittel) erteilte ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 047 gerichteten Klagen sind zulässig, insbesondere entsprechen sie den Voraussetzungen des § 81 PatG. Denn gemäß Art. 15 Abs. 2 EG-V Nr. 1768/92 (Arzneimittel) kann jedermann Klage auf Nichtigkeit des Zertifikats bei der nach den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften für die Nichtigkeitserklärung des Grundpatents zuständigen Stelle erheben. Soweit die Beklagte die Rechtsansicht vertritt, dass sich die Klage der Klägerin III nach der maßgeblichen Bewertung der Klageschrift vom 8. Juli 2005 und des Klageantrages zunächst auch gegen das Grundpatent gerichtet habe und ergänzend darauf hinweist, dass die Klageschrift auch im Hinblick auf eine Inanspruchnahme der Klägerin aus dem Grundpatent keine verneinende Aussage enthalte, rechtfertigt dies

nach Auffassung des Senats nicht die von der Beklagten vertretene Auslegung der Klageschrift und Annahme, die Klägerin III habe insoweit einen weiteren eigenständigen Streitgegenstand i. S. einer Klagehäufung gemäß § 260 ZPO geltend gemacht. Nach ständiger Rechtsprechung sind Prozesshandlungen und -Erklärungen nach den geltenden Grundsätzen einer am wirklichen und erkennbar erklärten Willen orientierten Auslegung gemäß §§ 133 ff BGB, insbesondere auch am wohlverstandenen Interesse des Erklärenden auszulegen (vgl. Thomas/Putzo ZPO, 27. Aufl., Einl. II Rdn. 16a, Einl. III Rdn. 16; BGH NJW 2001, 3789-3790 m. w. N.; Schulte PatG, 7. Aufl., Einl. Rdn. 106 sowie Rdn. 110). Wenn dieser Auslegungsgrundsatz auch mangels entgegenstehender Umstände in der Regel keine Auslegung gegen den Wortlaut zulässt und es auch nicht zulässig ist, einer Erklärung nachträglich den Sinn zu geben, der dem Erklärenden am besten dient, wenn der eindeutige Wortlaut einer derartigen Auslegung entgegensteht (BGH NJW-RR 2002, 646; Zöller ZPO, 25. Aufl., Vor § 128 Rdn. 25), so ist vorliegend allerdings zu berücksichtigen, dass weder die Klagebegründung noch der Klageantrag im Schriftsatz vom 8. Juli 2005 eine derartige, dem wohlverstandenen Interesse der Klägerin III entgegenstehende Eindeutigkeit aufweist, welche zu der Annahme zwingt, die Klägerin habe ihre Klage auch auf die Nichtigklärung des erloschenen Patents als weiterem eigenständigen Streitgegenstand gerichtet, zumal auch die Klagebegründung keine derartigen Anhaltspunkte enthält. Wie die Beklagte selbst ausführt, enthält die Klagebegründung vielmehr keine Aussage dazu, dass die Klägerin III aus bestimmten Gründen die Nichtigklärung des erloschenen Grundpatents begehrt, insbesondere behauptet die Klägerin III keine Inanspruchnahme aus dem Grundpatent oder macht andere Umstände für ein entsprechendes Rechtsschutzbedürfnis auf Nichtigklärung des bereits bei Klageerhebung erloschenen Grundpatents geltend. Es bedurfte deshalb weder einer Umdeutung des Klageantrages i. S. v. § 140 BGB noch einer teilweisen Klagerücknahme i. S. v. § 269 ZPO.

Die Klagen sind auch begründet, da nach Art. 15 Abs. 1 Ziff. 1 c 2. Alt. EG-V Nr. 1768/92 (Arzneimittel) „das Zertifikat nichtig ist, wenn nach Erlöschen des Grundpatents Nichtigkeitsgründe vorliegen, die die Nichtigkeitserklärung oder Be-

schränkung gerechtfertigt hätten“. Dies ist vorliegend sowohl hinsichtlich des verteidigten Patentanspruchs erteilter Fassung aus dem am 12. April 2003 abgelauenen Grundpatent wie auch hinsichtlich der hilfsweise geltend gemachten beschränkten Verteidigung des Schutzzertifikats (zur Zulässigkeit der Beschränkung vgl. BGH GRUR 2002, 415, 417 - Sumatriptan) sowie Grundpatents der Fall, da sich die beanspruchten Schutzgegenstände des Grundpatents wegen des Nichtigkeitsgrundes der fehlenden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a i. V. m. Art. 52, 54, 56 EPÜ) nicht als bestandskräftig erweisen und eine Nichtigklärung gerechtfertigt hätten. Insoweit geht der Senat davon aus, dass auch die in der Vorschrift des Art. 15 Abs. 1 Nr. c EG-V Nr. 1768/92 (Arzneimittel) enthaltene 2. Alternative hinsichtlich eines erloschenen Patents denselben einschränkenden Voraussetzungen unterliegt wie sie in der 1. Alternative für das noch nicht erloschene Grundpatent bestimmt sind. Wird wie vorliegend das erloschene Grundpatent auch hilfsweise beschränkt verteidigt, so ist deshalb eine Nichtigklärung des Zertifikats nur dann gerechtfertigt, wenn sich das erloschene Grundpatent auch trotz der beschränkten Verteidigung nicht als bestandskräftig erweist oder aber das gegebenenfalls - wie hier - beschränkte Zertifikat nicht mehr vom Schutzbereich der Ansprüche des Grundpatents erfasst wird. Der bloße Umstand, dass sich das Grundpatent nur im Falle einer Beschränkung als bestandskräftig erweist und deshalb beschränkt verteidigt werden muss, führt dagegen entgegen des insoweit verkürzten Wortlauts des Art. 15 Abs. 1 Nr. c EG-V Nr. 1768/92 (Arzneimittel) als solcher nicht bereits zur Nichtigkeit des Zertifikats, sofern dieses noch vom Schutzbereich des erfolgreich beschränkt verteidigten Grundpatents umfasst wird. Denn weder ist ein anderes Verständnis durch den Wortlaut Art. 15 Abs. 1 Nr. c EG-V Nr. 1768/92 (Arzneimittel) geboten, da der 2. Halbsatz ersichtlich Bezug auf die Voraussetzungen des ersten Halbsatzes nimmt, noch sind sachliche Gründe ersichtlich oder bekannt, welche eine unterschiedliche und restriktive Auslegung beim erloschenen Patent im Hinblick auf den Bestand des Zertifikat rechtfertigen oder einen entsprechenden Willen des Gesetzgeber nahe legen.

II.

1. Das Streitpatent (= Grundpatent) betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-bisphosphonsäure. Wie im einleitenden Teil des Streitpatentes ausgeführt wird, war es vor dessen Prioritätstag bekannt, dass kondensierte Phosphate die Eigenschaft aufweisen, in niederen Konzentrationen den Niederschlag von Calciumkarbonat aus Lösungen zu verhindern und unabhängig von der Anwesenheit von kristallinem Apatit die Ausfällung von Calciumphosphat zu inhibieren. Zusätzlich verzögern kondensierte Phosphate die Transformierung von Calciumphosphat von der amorphen Phase in die kristalline Phase. Da diese Effekte nahe den in biologischen Flüssigkeiten üblichen Konzentrationen des Pyrophosphats auftreten, besteht die Erwartung, dass Pyrophosphate weiche Gewebe vor der Mineralisierung schützen können und in Knochen den Fortschritt der Calcifizierung regulieren können. Bekannt sind auch Polyphosphonate enthaltende Arzneimittel zur Verhinderung der Ablagerung und Mobilisierung von Calciumphosphat in menschlichen und tierischen Geweben. Diese verhindern die pathologische Entmineralisierung von Knochengewebe und die pathologische Calciumablagerung in weichem Gewebe. Bekannt ist es ferner, 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-bisphosphonsäure zur Auflösung von Steinen aller Art, wie Nieren-, Gallen- oder Blasensteinen, einzusetzen bzw. Hydroxybisphosphonsäuren zur Beseitigung von Störungen des Calcium- bzw. Phosphatstoffwechsels vorzusehen. Die bislang bekannten Hydroxybisphosphonsäuren haben in der Therapie nur wenig Eingang gefunden, da sie zum Teil eine zu hohe Toxizität in Tierversuchen aufwiesen, zum anderen Teil Nebeneffekte bei der Verabfolgung an Menschen zeigten. Außerdem war die beabsichtigte Wirkung nicht groß genug (vgl. Streitpatent, Beschreibung S. 2, Z. 5 bis 52).

2. Davon ausgehend ist gemäß den Ausführungen der Beklagten in der mündlichen Verhandlung die dem Streitpatent zugrunde liegende Aufgabe darin zu sehen, eine im Vergleich zu dem zum angegebenen Zeitpunkt als am wirksamsten erachteten Wirkstoff Pamidronat (= 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-bisphosphonat) wirksamere Verbindung aufzufinden.

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß einzigem Patentanspruch durch die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Inhibierung der Knochenreabsorption, die einen Gehalt an 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-biphosphonsäure oder eines ihrer Salze aufweist.

4. Der für die Lösung dieser Aufgabe zuständige Fachmann ist ein Team bestehend aus einem Chemiker, Pharmakologen und Mediziner mit mehrjähriger Erfahrung bei der Auffindung und Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von Osteoporose.

III.

Das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 047 erweist sich als nicht bestandsfähig, weil der einzige Patentanspruch gemäß abgelaufenem Grundpatent DE 33 13 049 C2 mangels erfinderischer Tätigkeit nicht bestandsfähig gewesen wäre.

1. Es kann dahin gestellt bleiben, inwiefern die mit dem Patentanspruch gemäß dem über das ergänzende Schutzzertifikat angegriffenen Grundpatent angegebene pharmazeutische Zusammensetzung zur Inhibierung der Knochenresorption gegenüber den Entgegenhaltungen EP 0 039 033 (Blum) (E5), Kabachnik et al. (E6) i. V. m. Vel'tishchev et al. (E7) überhaupt noch neu ist. In diesem Zusammenhang ist es auch nicht entscheidungswesentlich, ob die Neuheit für den Fall gegeben wäre, dass der erteilte Patentanspruch gemäß Grundpatent in Anlehnung an die BGH-Entscheidung „Antivirusmittel (vgl. GRUR 19, 87, 794) und der schriftsätzlich als Hilfsantrag vorgelegten „zweiten Hilfsbegründung“ einschränkende, als Verwendungsanspruch gelesen würde. Denn auch dann würde die beanspruchte Verwendung, den im Patentanspruch genannten Wirkstoff 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-biphosphonsäure oder eines seiner Salze in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Inhibierung der Knochenresorption einzusetzen, keine erfinderische Tätigkeit begründen können.

Bisphosphonate (= Diphosphonate oder auch Biphosphonate) zogen bereits vor dem Prioritätstag des Grundpatentes die Aufmerksamkeit der Fachwelt als eine Verbindungsklasse auf sich, die über die Fähigkeit, die Knochenresorption extrem gut zu inhibieren, verfügt. Zu ersehen ist dieses z. B. aus den Ausführungen von H. Fleisch in seinem Vortrag „Bisphosphonates - Introductory Remarks“, gehalten anlässlich des Symposiums CEMO IV, das vom 1. bis 4. November 1981 in Nyon (Schweiz) statt fand (vgl. E 15 S. 8 Abs. 3 und S. 9 Abs. 1 i. V. m. S. 12 Abs. 1 und S. 14 Abs. 3). Wie diesem Dokument ferner zu entnehmen ist, waren zum angegebenen Zeitpunkt im Zusammenhang mit der vorstehend genannten Indikation insbesondere drei Verbindungen aus der Substanzklasse der Bisphosphonsäuren intensiver untersucht worden. Bei diesen handelte es sich um 1-Hydroxyethan-1,1-bisphosphonsäure (HEDP/EHDP/Etidronat als Salz), Dichlormethan-1,1-bisphosphonsäure (Cl₂MDP/Clodronat als Salz) sowie 3-Amino-1-hydroxypropan-bisphosphonsäure (AHPDP/APD/Pamidronat als Salz) (vgl. S. 10/11 übergreifender Absatz). Den Schlussfolgerung dieses Symposiumsbeitrages (E15) entsprechend, dass nämlich die bis dahin vorliegenden Ergebnisse lediglich erste Entwicklungen auf dem in Rede stehenden Einsatzgebiet widerspiegeln und die Untersuchung weiterer Bisphosphonate erforderlich sei, um möglicherweise noch wirksamere Verbindungen aufzufinden (vgl. S. 15 Abs. 2), wurden im Rahmen des Symposiums ein weiteres Bisphosphonat, nämlich 6-Amino-1-hydroxyhexan-1,1-bisphosphonat (AHHexDP/Neridronat als Salz), betreffende Untersuchungsergebnisse vorgestellt. Diese zeigten, dass auch Neridronat bei einer relativ niedrigen Zelltoxizität über eine bemerkenswerte Hemmwirkung der Knochenresorption verfügt. Im Vergleich zu den vorstehend genannten, bereits intensiver untersuchten Bisphosphonaten ist dessen hemmende Wirkung bei der Knochenresorption zwar geringer als die des bis dahin als am wirksamsten erkannten Pamidronates. Sie entspricht aber jener des ebenfalls als sehr wirksam erachteten Clodronats und liegt über jener von Etidronat (vgl. B11 S. 370 Abs. 1 und 2 sowie z. B. B10 S. 145 re. Sp. Z. 10 bis 13 und 23 bis 29 oder E13 S. 800 li. Sp. Abs. 1). Damit war es dem Fachmann vor dem Prioritätszeitpunkt des Grundpatentes bekannt, dass zwei Bisphosphonate mit gleichem Substitutionsmuster, nämlich einer endständigen Aminogruppe und einer Hydroxy-Gruppe in C-1-Stellung, die sich ledig-

lich in der Länge ihrer Kohlenstoffkette - und zwar um drei Kohlenstoffatome - unterscheiden, eine allen bis dahin getesteten Verbindungen überlegene bzw. eine mit bereits bekannten Wirkstoffen vergleichbare bemerkenswerte Fähigkeit zur Inhibierung der Knochenresorption aufweisen und das Derivat mit der längeren Kohlenstoffkette zudem eine relativ niedrige Zelltoxizität besitzt. In Kenntnis dessen konnte er daher davon ausgehen, dass auch die in dieser homologen Reihe zwischen den bereits untersuchten Bisphosphonaten Pamidronat und Neridronat liegenden Verbindungen, bei denen es sich um 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-bisphosphonsäure und 5-Amino-1-hydroxypentan-1,1-bisphosphonsäure handelt, grundsätzlich über die in Rede stehende Aktivität, eventuell sogar in Verbindung mit einer relativ geringen Zelltoxizität, verfügen sollten. Nicht bekannt war dem Fachmann indessen das jeweilige Ausmaß einer solchen Wirksamkeit und damit, ob Pamidronat tatsächlich die höchste Aktivität in dieser homologen Reihe besitzt. Dieses zumindest in orientierenden Versuchen zu untersuchen, gebietet aber die fachmännische Sorgfaltspflicht. Solche Versuche durchzuführen, gestaltete sich für den Fachmann sodann alleine schon deshalb ohne Überschreitung des zumutbaren Aufwandes, weil ihm zum fraglichen Zeitpunkt nicht nur die pharmakologischen Testsysteme zur Verfügung standen, sondern auch beide Verbindungen. Wird die Bereitstellung von $\alpha(=\omega)$ -Amino-1-hydroxy-(C₄-C₆)-alkyliden-1,1-bisphosphonsäuren über ein verbessertes Verfahren und deren Eignung zur Herstellung pharmazeutischer Präparate doch in der zeitgleich mit dem vom 1. bis 4. November 1981 in Nyon (Schweiz) stattfindenden Symposium CEMO IV (vgl. E15 und B11) veröffentlichten europäischen Patentanmeldung 0 039 033 (E5) beschrieben (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Beschreibung S. 1 Z. 3 bis 8, S. 2 Z. 16 bis 29 und S. 4 Z. 16 bis 18 sowie Beispiele 1 bis 4). Dieses Dokument offenbart aber nicht nur die hinsichtlich ihrer Eignung zur Inhibierung der Knochenresorption noch nicht untersuchten Butan- und Pentan-Derivate. Es nennt in dem dort beschriebenen Zusammenhang darüber hinaus auch das Hexan-Derivat, d.h. Neridronat, von dem der Fachmann aus B11 bereits wusste, dass es die in Rede stehende Aktivität gleichfalls aufweist. Darüber hinaus war der Fachmann angesichts dieses Standes der Technik auch deshalb dazu veranlasst, die beiden in Rede stehenden Verbindungen auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen, weil im Zu-

sammenhang mit der Darlegung der mit Pamidronat erhaltenen Untersuchungsergebnisse in dem wissenschaftlichen Artikel von W. B. Frijlink et al. in The Lancet, 1979, S. 799 bis 803 (E13) ausgeführt wird, dass es sich bei dieser Verbindung um den Vertreter einer neuen Generation von Bisphosphonaten handelt, die - und hierbei handelt es sich um eine weitere angestrebte vorteilhafte Eigenschaft, wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung ausführte - die Aktivität der Osteoklasten hemmt ohne die Mineralisierung zu stören (vgl. E13 S. 803 li. Sp. Abs. 5). Bei dieser vor dem Prioritätszeitpunkt gegebenen Sachlage bedurfte es daher keines erfinderischen Zutuns, auch das dem Pamidronat nächst höher folgende Homologe, nämlich 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-bisphosphonsäure, im Hinblick auf dessen Fähigkeit zur Inhibierung der Knochenresorption zu untersuchen.

Die im Grundpatent zur Lösung der zugrunde liegenden Aufgabe vorgeschlagene Verwendung von 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-bisphosphonsäure (= Alendronsäure) zur Inhibierung der Knochenresorption ergibt sich daher in Kenntnis des Standes der Technik in nahe liegender Weise.

Der Einwand der Beklagten, in der Fachwelt habe wegen der aus B11 bekannten im Vergleich zum Pamidronat geringeren Wirksamkeit des Neridronates ein Vorurteil dahingehend bestanden, dass bei den homologen, auf Pamidronat folgenden Verbindungen mit einer niedrigeren Aktivität zu rechnen sei, weshalb der Fachmann davon abgehalten gewesen sei, diese zu untersuchen, kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Für den Senat ist nicht erkennbar, worauf sich ein solches Vorurteil begründen könnte. Zum einen hat sich Neridronat - wie aus B11 zu ersehen ist - weder als unwirksam noch als dermaßen toxisch erwiesen, dass sich seine Verwendung verböte. Vielmehr weist es bei einer relativ niedrigen Zelltoxizität eine im Vergleich zu Pamidronat zwar geringere Wirksamkeit auf, diese entspricht aber immer noch jener der von der Fachwelt hinsichtlich seiner Fähigkeit, die Knochenresorption zu hemmen, als ausreichend wirksam erachteten Clodronats (vgl. B11 S. 370 Z. 17 bis 21 i. V. m. E13 S. 800 li. Sp. Abs. 1). Zum anderen wird im damaligen Schrifttum wiederholt darauf hingewie-

sen, dass es nicht überraschend wäre, wenn die bis dahin getesteten Verbindungen hinsichtlich der angestrebten Wirkung nicht die optimalsten seien und Pamidronat den Vertreter einer neuen Generation der in Rede stehenden Wirkstoffgruppe darstellen würde (vgl. E10 S. 284 li./re. Sp. übergreifender Absatz, E13 S. 803 li. Sp. Abs. 5 und E15 S. 15 Abs. 2). Davon ausgehend wird der Fachmann auf der Suche nach weiteren Wirkstoffen auch in Kenntnis von B11 auf jeden Fall zunächst jene Verbindungen untersuchen, die vergleichbare Strukturmerkmale wie Pamidronat aufweisen, nachdem sich dieses Bisphosphonat als nicht nur im Hinblick auf eine Hemmung der Knochenresorption als das wirksamste, sondern auch als die Mineralisierung nicht störend herausgestellt hatte. Im einfachsten Fall sind dieses aber Verbindungen, die sich in der Länge der Kohlenstoffkette unterscheiden. Den Fachmann entheben nämlich spekulative Schlussfolgerungen, nach denen Pamidronat die wirksamste Verbindung einer die gleichen Strukturmerkmale aufweisenden homologen Reihe darstellen könnte, wie sie z. B. aus der - im Übrigen nachveröffentlichten - B12 S. 6 Abs. 3 herausgelesen werden könnten und sodann aus Untersuchungsergebnissen gezogen worden wäre, die lediglich zwei Verbindungen dieser homologen Reihe betreffen, nicht von seiner wissenschaftlichen Verantwortung. Entspricht es doch - wie vorstehend bereits ausgeführt - seiner Sorgfaltspflicht, systematisch vorzugehen und die Daten zu ermitteln, die ihm, zumal aus einer homologen Reihe, zur Vervollständigung des Ergebnisbildes noch fehlen. Diese Absicherung ist alleine schon deshalb erforderlich, weil es dem Fachmann nur dann möglich ist, zuverlässige Aussagen zu treffen und seriöse Rückschlüsse zu ziehen. Andernfalls würde es sich tatsächlich um den Fall einer - wie die Klägerinnen vortrugen - „bad science“ handeln.

Auch das Argument der Beklagten, die mit der Alendronsäure verbundenen überraschenden Eigenschaften, wie eine höhere Aktivität, eine niedrigere Toxizität, eine geringere Tendenz, die Mineralisierung zu stören und der hohe kommerzielle Erfolg, sprächen für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit, kann im Ergebnis nichts ändern. Diese Effekte stellen sich nämlich zwangsläufig als Folge der aus den angeführten Gründen nahegelegten Vorgehensweise ein (vgl. BGH

GRUR 2003, 317 – „Kosmetisches Sonnenschutzmittel“ sowie T 296/87 „Enantiomere“ - 3.3.1. Abl. EPA 1990, 95, Nr. 8.4 der Entscheidungsgründe).

Dem Gegenstand des in der erteilten Fassung des Grundpatentes gemäß Hauptantrag verteidigten Patentanspruches liegt nach alledem keine erfinderische Tätigkeit zugrunde.

2. Der Hilfsantrag ist auf die Erteilung eines ergänzenden Schutzzertifikates für Alendronsäure in Form eines Alkalisalzes, vorzugsweise Alendronat-Mononatrium $3 \text{ H}_2\text{O}$ gerichtet. Das Ergreifen dieser Maßnahme beruht jedoch ebenfalls nicht auf einem erfinderischen Zutun. Handelt es sich bei der Verabreichung der Alkalisalze von Bisphosphonsäuren doch um eine übliche, dem Fachmann bekannte Vorgehensweise (vgl. z. B. E11 S. 945 re. Sp. „Summary“, E13 S. 799 re. Sp. „Introduction“ oder B18 S. 288 Abs. 1). Die Beklagte hat in diesem Zusammenhang im Übrigen auch nichts vorgetragen, womit die erfinderische Tätigkeit dieser Ausführungsform begründet werden könnte.

Die von den Beklagten hilfsweise verteidigte Fassung gemäß Hilfsantrag erweist sich daher ebenfalls als nicht bestandsfähig.

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 ZPO.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergeht auf Grund von § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und 2 ZPO.

gez.

Unterschriften