

BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
26. September 2002

3 Ni 15/01 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 351 918

(DE 689 18 191)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 26. September 2002 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Hellebrand sowie der Richter Dr. Niklas, Dr. Jordan, Knoll und Dr. Egerer

für Recht erkannt:

Das europäische Patent 0 351 918 wird im Umfang der Patentansprüche 16 bis 21 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.

Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.

Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 17. Juli 1989 angemeldeten, ua mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 351 918 (Streitpatent), für das sie die Priorität der US-Patentanmeldung 221 475 vom 19. Juli 1988 in Anspruch genommen hat. Das in der Verfahrenssprache Englisch angemeldete Streitpatent betrifft ein Verfahren zur Lactonisierung von Mevinsäuren und deren Analogen und umfasst 21 Patentansprüche.

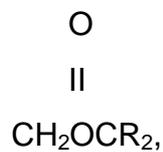
Die mit der Nichtigkeitsklage allein angegriffenen Stoffansprüche 16 bis 21 des Streitpatents haben in deutscher Sprache folgenden Wortlaut:

16. Verbindung der Struktur (II)

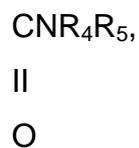
worin:

R für C₁-C₁₀-Alkyl steht;

R₁ für CH₃, CH₂OH,



CO₂R₃,



OH, CH₂OR₂ CH₂NR₄R₅ steht;

Z H, NH₄⁺ oder ein Metallkation bedeutet;

R₂ für C₁₋₅-Alkyl steht;

R₃ für H oder C₁₋₅-Alkyl steht;

R₄ und R₅ unabhängig ausgewählt werden aus H oder C₁₋₅-Alkyl;

a und b beide Doppelbindungen darstellen oder eines von a und b eine Einfachbindung oder sowohl a als auch b Einfachbindungen darstellen, die weniger als 0,2 % der dimeren Verunreinigung enthält.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin R₁ für CH₃ steht.

18. Verbindung nach Anspruch 16, worin R₁ für OH steht.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, worin R für sec-Butyl oder 1,1-Dimethylpropyl steht und a und b Doppelbindungen darstellen.

20. 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutinyloxy)-2(S),
6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl-1(S)]-ethyl]-
4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, das weniger
als 0,2 % der dimeren Verunreinigung enthält.

21. 6(R)-[2-[8(S)-(S-Methylbutyryloxy)-2(S),
6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl-1(S)]-ethyl]-
-4-(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, das weni-
ger als 0,2 % der dimeren Verunreinigung enthält.

Die Klägerin macht geltend, die Gegenstände des Streitpatents seien nicht patentfähig. Die Erfindung sei nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Den beanspruchten Stoffen fehle die Neuheit. Das Merkmal, dass die beanspruchten Verbindungen weniger als 0,2 % der dimeren Verunreinigung enthielten, sei nicht geeignet, die Neuheit der an sich vorbekannten Verbindungen herzustellen. Die Verbindungen der Ansprüche 16 bis 21 des Streitpatents beruhten schließlich auch auf keiner erfinderischen Tätigkeit. Zur Begründung beruft sie sich auf die Druckschriften

- K4 DE 30 06 216 A1,
- K5 EP 0 033 538 B1,
- K6 EP 0 183 132 A2,
- K9 Research Techniques in Organic Chemistry, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, NJ (1971) S 50 bis 52,
- K10 Römpp Chemie Lexikon, Bd 2, 9. Aufl, 1990 S 912,
- K11 "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie" S 8 bis 17, ohne Datum,
- K12 CD Römpp Chemielexikon Version 1.0, 1995 "Reverse Phasen",
- K13, 13 a Report von Prof. Dr. E. W. Meijer, Technische Universität Eindhoven, über die Kristallisation von Simvastatin und
- K15 DE 30 51 175 C2.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 351 918 im Umfang seiner Ansprüche 16 bis 21 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Hilfsweise beantragt sie,

die Klage abzuweisen, soweit sie sich gegen das Streitpatent in der Fassung der Patentansprüche gemäß Hilfsanträgen 1 bis 3 vom 24. September 2002 in dieser Reihenfolge richtet, nämlich Patentansprüche 16 bis 21 nach Hilfsantrag 1, Patentansprüche 16 und 17 nach Hilfsantrag 2 und Patentanspruch 16 nach Hilfsantrag 3.

Die Patentansprüche 16 bis 21 nach Hilfsantrag 1 stimmen mit den entsprechenden Ansprüchen der Streitpatentschrift mit einer Ausnahme im Anspruch 16 überein. Im Anspruch 16 nach Hilfsantrag 1 fehlt der Passus gemäß Streitpatentschrift "or both a and b are single bonds" (siehe vorletzte Zeile im entsprechenden Anspruch der Streitpatentschrift). In Anspruch 20 wurde zudem die Stoffbezeichnung richtiggestellt.

Die Patentansprüche 16 und 17 nach Hilfsantrag 2 stimmen mit den Ansprüchen 20 und 21 der Streitpatentschrift überein, wobei in Anspruch 16 die Stoffbezeichnung richtiggestellt wurde.

Patentanspruch 16 nach Hilfsantrag 3 stimmt mit Anspruch 20 der Streitpatentschrift überein, wobei in Anspruch 16 die Stoffbezeichnung richtiggestellt wurde.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält den Gegenstand des Streitpatents für patentfähig.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit führt zur Nichtigklärung des Streitpatents mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland (Art II § 6 Abs 1 Nr 1 IntPatÜG iVm Art 138 Abs 1 lit a, Art 52, 54, 56 EPÜ). Die Gegenstände der Patentansprüche 16 bis 21 nach Hauptantrag, aber auch die Gegenstände der Patentansprüche nach den gestellten Hilfsanträgen (Patentansprüche 16 bis 21 nach Hilfsantrag 1, Patentansprüche 16 und 17 nach Hilfsantrag 2 und Patentanspruch 16 nach Hilfsantrag 3) sind nicht neu.

I

1. Das Streitpatent betrifft ein Verfahren zur Umwandlung von Mevinsäure-HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren oder von Analoga davon zu einem Lacton, wobei die allein angegriffenen Stoffansprüche 16 bis 21 antihypercholesterinämische Substanzen in einem bestimmten Reinheitsgrad betreffen.

2. Dem Streitpatent liegt die Aufgabe zugrunde ein Lactonprodukt zu gewinnen, das frei von Verunreinigungen ist (vgl die deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift, Anlage K3 zur Klageschrift S 6, Z 1 bis 4). In Bezug auf die angegriffenen Stoffansprüche 16 bis 21 nach Hauptantrag liegt die Aufgabe zugrunde, insbesondere die bekannten cholesterinsenkenden Wirkstoffe Simvastatin (Anspruch 20) und Lovastatin (Anspruch 21) sowie weitere Verbindungen entsprechender Grundstruktur in verbesserter Reinheit bereitzustellen (vgl K3, S 4, Z 20 bis 26). Dies gilt entsprechend für die Stoffansprüche 16 bis 21 bzw 16 und 17 gemäß den Hilfsanträgen 1 und 2, wobei Hilfsantrag 2 sich auf die Wirkstoffe Simvastatin und Lovastatin beschränkt. Der Stoffanspruch 16 gemäß Hilfsantrag 3 ist nur noch auf den Wirkstoff Simvastatin gerichtet.

3. Gelöst wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung der in den Patentansprüchen 16 bis 21 nach Hauptantrag und Hilfsantrag 1, 16 und 17 nach Hilfsantrag 2 bzw 16 nach Hilfsantrag 3 strukturell bzw mit ihrer chemischen Bezeichnung charakterisierten Verbindungen der Formel (II), die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie weniger als 0,2 % der dimeren Verunreinigungen enthalten.

II

1. Der Gegenstand der Patentansprüche 16 bis 21 gemäß Hauptantrag ist nicht mehr neu gegenüber dem entgegengehaltenen Stand der Technik.

1.1) Lovastatin und Simvastatin sind die Kurzbezeichnungen von Wirkstoffen von auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln zur Senkung des Blutcholesterinspiegels beim Menschen. Diese Verbindungen sind mit ihrer chemischen Bezeichnung Gegenstände der Ansprüche 20 und 21 gemäß Hauptantrag. Sie entsprechen den Verbindungen der Struktur (II) des Anspruchs 16 gemäß Hauptantrag für den Fall, dass R für den 2-Butyl-(Lovastatin) bzw den 1.1-Dimethylpropyl-Rest (Simvastatin) und R₁ jeweils für die Methylgruppe sowie a und b für Doppelbindungen stehen. Beide Verbindungen werden durch Grundpatente geschützt, deren zugehörige Schutzzertifikate im Jahre 2003 ablaufen (vgl den Schriftsatz der Beklagten vom 6. Juli 2001 S 2 Abs 2). Lovastatin und Simvastatin sowie deren Herstellung sind, wie die Klägerin geltend gemacht hat, in der EP 33 538 B1 (K5) vorbeschrieben (vgl dort S 5 die Verbindung der Strukturformel III_a mit R' = CH₃ iVm S 2 Z 38 bis S 4 Z 6 und die Verbindung der Strukturformel I_a mit R' = CH₃, Beispiel 2, S 18 bis 21, insbes S 20 Z 38 bis 39 iVm S 21 Tab V mit dem in der 1. Spalte an 11. Stelle genannten Rest CH₃-CH₂-C (CH₃)₂-CO₂- als RCO₂).

Entsprechend Anspruch 10 und den Beispielen in Verbindung mit den Tabellen III und V sind aus dieser Druckschrift K5 auch die übrigen Verbindungen der vorliegend beanspruchten Formel (II) gemäß Patentanspruch 16 bekannt, bei denen R für C₁-C₁₀-Alkyl und R₁ für CH₃ steht.

Verbindungen dieser Formel (II), in denen R₁ die OH-Gruppe und R den 2-Butyl- bzw. den 1.1-Dimethylpropyl-Rest bedeuten, sind darüber hinaus der EP 183 132 A2 (K6) (vgl Anspruch 1 und S 23 bis 25, die Substanzen Nr 3 bis 10) zu entnehmen.

Gemäß Streitpatent sollen diese bekannten Stoffe noch einmal unter Schutz gestellt werden mit dem von der Beklagten gegenüber dem Stand der Technik als neu und wesentlich herausgestellten Merkmal eines bestimmten Reinheitsgrades, wonach die beanspruchten Verbindungen "weniger als 0,2 % der dimeren Verbindung enthalten".

Nach allgemeiner Rechtsauffassung, der sich auch der Senat anschließt, wird eine bekannte niedermolekulare chemische Verbindung nicht dadurch noch einmal neu, dass sie in einem bestimmten bisher nicht beschriebenen Reinheitsgrad zur Verfügung gestellt wird (vgl T 990/96 ABI 1998, 489 "Erythro-Verbindungen" (K8); T 728/98 ABI 2001, 319 "reines Terfenadin" (K14); BGH GRUR 1974, 332 "Cholin-salicylat" (K7); GRUR Int 2001, 754 EUGH "Chloridazon").

Aufgrund der auch bereits zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents hochentwickelten Analysen- und Trennungsmethoden der organischen und pharmazeutischen Chemie, die dem Fachmann als bekannt vorausgesetzt werden können, macht ein Dokument, das eine niedermolekulare chemische Verbindung und ihre Herstellung offenbart, diese Verbindung in der Regel in allen gewünschten Reinheitsgraden der Öffentlichkeit zugänglich (vgl K8, 1. Leitsatz).

Die Beklagte hat den Senat nicht davon überzeugen können, dass hier ein besonderer Ausnahmefall vorliegt, bei dem keine dieser bekannten Methoden eine Verbindung der Formel (II) des Patentanspruchs 16 in hochgereinigter Form, dh auch mit einem Dimerengehalt von unter 0,2 %, liefern kann.

1.2) Der vorliegenden Patentschrift entnimmt der Fachmann, hier ein promovierter Diplomchemiker der Fachrichtung Organische Chemie, der mit der Synthese von Wirkstoffen befasst und vertraut ist, dass die Reinheit und auch der Dimerengehalt jedenfalls von Simvastatin mittels HPLC ('High Performance (Pressure) Liquid Chromatography bzw Hochdruckflüssigkeitschromatographie) bestimmt werden kann (vgl Streitpatentschrift die Beispiele 1 und 2). Da nähere Angaben hierzu fehlen, ist auch anhand der Streitpatentschrift davon auszugehen, dass der Fachmann aufgrund seiner Kenntnisse eine solche Trennung ohne weiteres durchführen kann. Wie die Beklagte selbst im einzelnen ausgeführt hat, war HPLC zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents eine dem Fachmann vertraute Chromatographie-Methode mit hoher Trennleistung (vgl Schriftsatz vom 6. Juli 2001 S 5 und 6). Entgegen den Angaben im Affidavit von Thomas R. Verhoeven, Seite 8, 1. Absatz (B3) war es auf dem vorliegenden Fachgebiet auch Stand der Technik,

geringe Mengen an hochgereinigtem Produkt durch präparative HPLC zu gewinnen. Die Druckschrift K5 ist hierfür ein Beleg (vgl K5 S 8 Z 29 bis 32 und S 17 Z 1 bis 3). Wenn für den Fachmann bei einem Arzneimittel für die Dauermedikation nicht ohnehin schon aus Sicherheitsgründen genügend Anlass dafür besteht, den Wirkstoff genauestens auf Nebenprodukte und Verunreinigungen hin zu untersuchen, so genügt ihm, auch ohne Kenntnis der Nebenprodukte im einzelnen, bereits die für ihn selbstverständliche Zielvorgabe, die gewünschte Verbindung, zB mittels HPLC analytisch rein darzustellen. Die Argumentation der Beklagten, wonach die Bereitstellung der als bekannt nachgewiesenen Verbindungen in der patentgemäßen Reinheit erst in Kenntnis des dimeren Nebenprodukts und damit erst in Kenntnis der patentgemäßen Lehre möglich gewesen sei, kann daher nicht überzeugen.

Dies gilt auch für den Einwand der Beklagten anhand des Versuchsberichts B12 von Dr. Ruth Duffy-Krywicky, nach üblicher Aufarbeitung und auch nach einer HPLC-Reinigung könne sich beim Abdampfen des Lösungsmittels und damit bei thermischer Belastung des Zielprodukts wieder Dimeres bilden. Denn diese Versuche sind allenfalls ein Beleg dafür, dass es bestimmte Behandlungsbedingungen gibt, unter denen der Dimerengehalt des Zielprodukts ansteigt. Sie können indes den im vorliegenden Fall zu fordernden Nachweis, dass alle gängigen Reinigungsverfahren hier nicht zum Erfolg führen (vgl K8, S 6 Abschn 8.), schon deshalb nicht erbringen, weil keiner dieser Versuche zeigt, dass die im Streitpatent angegebene Auftrennung mittels HPLC, die im übrigen auch zur Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe Lovastatin und Simvastatin gemäß Europäischem Arzneibuch Nachtrag 2001 (B14) verwendet wird, gerade nicht zum gewünschten Erfolg, dh zu einem hochreinen Produkt mit dem patentgemäßen Dimerengehalt führt. Es ist daher davon auszugehen, dass die Gewinnung von hochreinem Lovastatin und Simvastatin zum Prioritätszeitpunkt mittels HPLC für den Fachmann im Rahmen seines routinemäßigen Vorgehens möglich war.

1.3) Die Klägerin hat zudem einen Versuchsbericht von Prof. E.W. Meijer (K13a) vorgelegt, aus dem hervorgeht, dass das in der organischen Chemie zur Bereitstellung analysenreiner Stoffe übliche mehrmalige Umkristallisieren von Simvastatin mit einem Dimerengehalt, wie er nach den Angaben der Beklagten im Stand der Technik erhalten wird, aus einem gängigen Lösungsmittelgemisch zu einem Endprodukt mit der patentgemäßen Reinheit führt. Im einzelnen läßt sich demnach ein Dimerengehalt von 0,78 % durch dreimaliges Umkristallisieren aus einem Cyclohexan/Toluol 3 : 1 Lösungsmittelgemisch auf 0,09 % vermindern (vgl K13a, Report/Part 1 S 2 und 3): Cyclohexan und Toluol - nunmehr anstelle des toxischen Benzols - sind übliche dem organischen Chemiker ohne weiteres zur Verfügung stehende Lösungsmittel. Auch die Auswahl und der Einsatz solcher Lösungsmittelgemische für ein optimales Umkristallisieren gehören zu seinen Grundkenntnissen (vgl zB "Research Techniques in Organic Chemistry" (1971) S 50 bis 52, K9). Der Einwand der Beklagten, die Auswahl derartiger Umkristallisationsbedingungen habe bereits einer erfinderischen Leistung bedurft, vermag daher nicht zu überzeugen. Vielmehr spricht auch der Versuchsbericht K13a gegen die Annahme der Beklagten, wonach hier alle herkömmlichen Reinigungsmethoden nicht zum Erfolg führen.

Die von der Beklagten mit Schriftsatz vom 24. September 2002 (S 7/8) am 25. September 2002 vorgelegten Kristallisationsversuche sind im Hinblick auf eine wenig fachgerechte Ausführung nicht dazu geeignet, die Aussage des Versuchsberichts K13a in Zweifel zu ziehen. Bereits bei der ersten Kristallisation wird "unter Rühren" auf Raumtemperatur und dann weiter auf 10°C abgekühlt. Jedem Chemiker ist indessen geläufig, dass es zur Erzielung möglichst gut ausgebildeter, großer Kristalle und damit zum Erhalt eines möglichst reinen Produkts wesentlich ist, den Kristallisierungsvorgang durch möglichst langsames Abkühlen und völlig ungestört ablaufen zu lassen, da dadurch die Adsorption von Nebenprodukten vermieden wird. Hat man erst einmal Kristalle erhalten, wie hier bei der ersten Kristallisation, dann ist es erfahrungsgemäß unwahrscheinlich, dass bei fachgerechtem Arbeiten ein erneutes Umkristallisieren dieses Produkts keinen Niederschlag, son-

dern nur etwas Öl ergibt: Denn jeder Chemiker wird sich in einem solchen Fall eines Impfkristalls bedienen (vgl zB auch K9 S 51 Abs 3 nach Tab 2-1).

Die Bewertung dieser beiden Versuchsberichte war dem Senat aufgrund eigener Fachkunde ohne weiteres möglich, so dass es der Einholung eines Sachverständigenutachtens entsprechend dem Antrag der Beklagten nicht bedurfte.

Nach alledem ist davon auszugehen, dass der Öffentlichkeit zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents aufgrund des genannten Standes der Technik gemäß den Druckschriften K5 und K6 die Verbindungen Lovastatin und Simvastatin sowie weitere Strukturanaloga davon bereits auch in den patentgemäß beanspruchten Reinheitsgraden zur Verfügung standen. Die Gegenstände der Patentansprüche 16 bis 21 gemäß Hauptantrag erweisen sich somit, da sie bereits Bekanntes umfassen, als nicht mehr neu.

2. Das gleiche gilt für die Gegenstände der Ansprüche 16 bis 21 gemäß Hilfsantrag 1, da mit der Streichung des Merkmals, wonach a und b in der Strukturformel (II) Einfachbindungen sind, eine für die Frage der Neuheit nicht wesentliche Stoffgruppe ausgenommen worden ist.

3. Die Stoffansprüche 16 und 17 gemäß Hilfsantrag 2 sind auf Simvastatin und Lovastatin, der einzige Stoffanspruch 16 gemäß Hilfsantrag 3 auf Simvastatin gerichtet. Gerade diese Verbindungen haben aber, wie vorstehend im einzelnen erläutert, in allen gewünschten Reinheitsgraden als im Stand der Technik vorbeschrieben zu gelten. Auch diesen Gegenständen der Hilfsanträge 2 und 3 fehlt damit die Neuheit.

III

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs 2 PatG iVm § 91 Abs 1 ZPO.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergeht auf Grund von § 99
Abs 1 PatG iVm § 709 ZPO.

Hellebrand

Dr. Niklas

Dr. Jordan

Knoll

Dr. Egerer

Be