

BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
30. Januar 2003

3 Ni 9/02 (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 30. Januar 2003 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Hellebrand sowie der Richter Dr. Jordan, Brandt, Dr. Kellner 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.

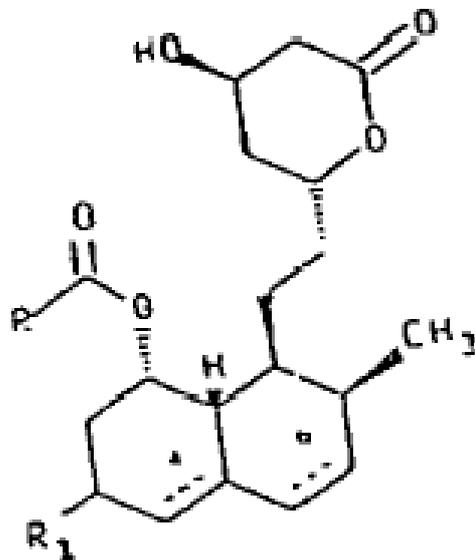
Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

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:

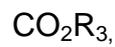
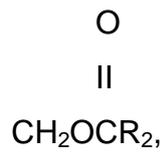
16. Verbindung der Struktur (II)



worin:

R für C₁-C₁₀-Alkyl steht;

R₁ für CH₃, CH₂OH,



||

O

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 nach den Patentansprüchen 16 bis 21 seien nicht patentfähig, da sie nicht neu seien und nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhten. Die Erfindung sei weiterhin nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Zur Begründung beruft sie sich auf die Druckschriften

K4 EP 22 478 B1

K5 EP 33 538 A2

- K5a EP 33 538 B1
- K6 EP 183 132 A2
- K7 Lehrbuch Organikum, 14. Auflage, Berlin 1975, S. 39-41
- K8 T 990/96 Abl. EPA 10/1998 S. 489-498
- K9 Entscheidung des District Court Den Haag v. 8. August 2001, Az 00-1901
- K10 Übersetzung der Seiten 8 bis 17 der K9
- K12 Entscheidung BPatG im Parallelverfahren 3 Ni 15/01 EU
- K13 Entscheidung des EPA T 728/98 ("Reines Terfenadin")
- K14 Entscheidung des BGH "Cholinsalicylat"
- K15 Entscheidung des EuGH "Chloridazon"
- K16 Versuchsbericht Prof. Meijer
- K17 Englische Übersetzung von K16
- K18 Research Techniques in Organic Chemistry 1971, S. 50-52
- K19 Versuchsbericht Zupancic
- K20 Versuchsbericht Vesel mit
 - Enclosure 1: Pharmeuropa, Vol. 11, No. 1, 1999, S. 116-118 "Lovastatin"
 - Enclosure 2: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 1958, S. 368-374 "Kristallisieren"
 - Enclosure 3: Versuchsbericht "Recrystallization of Lovastatin by toluene"
 - Enclosure 4: Shiao und Don, Proc. Natl. Sci. Council. B ROC, Vol. 11, No. 3, 1987, S. 223-230
 - Enclosure 5: Versuchsbericht "Purification of Lovastatin by semi-preparative HPLC chromatography"
- K21 Europ. Arzneibuch (Nachtrag 2001), S. 1624-1626 und 1231-1232 zu "Simvastatin" und "Lovastatin"
- K22 Alberts und andere, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 77, No. 7, 1980, S. 3957-3961

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,

das Verfahren bis zur Entscheidung des Bundesgerichtshofs über die Berufung gegen das Urteil des 3. Senats des Bundespatentgerichts in der Patentrechtssache 3 Ni 15/01 EU auszusetzen.

In der Sache beantragt sie,

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. Januar 2003 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.

Aus prozessökonomischen Gründen und zur Vermeidung unnötiger Rechtsmittel sei es sinnvoll, das vorliegende Nichtigkeitsverfahren bis zur Entscheidung des Bundesgerichtshofs über die mit Schriftsatz vom 28. November 2002 eingelegte Berufung gegen das Urteil des 3. Senats des Bundespatentgerichts in der Patentnichtigkeitssache 3 Ni 15/01 EU auszusetzen, da sich beide Klagen gegen dasselbe Patent und dieselben Patentansprüche richteten und das Patent in der Patentnichtigkeitssache 3 Ni 15/01 EU in dem angegriffenen Umfang für nichtig erklärt worden sei.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält den Gegenstand des Streitpatents für patentfähig. Sie stützt ihr Vorbringen auf folgende Druckschriften:

- B1 Pharmeuropa Vol. 11, Nr. 1, März 1999 für Lovastatin
- B2 Römpp, Lexikon Chemie, 10. Aufl. 1997, S 2449, Stichwort "Lovastatin"
- B3 US 5 712 130
- B4 Kopie des Prüfbescheids des EPA v. 28.4.93 sowie Erwiderng der Patentinhaberin v. 17.8.93
- B5 Erklärung/Affidavit von Dr. Thomas R. Verhoeven
- B6 US 5 917 058
- B7 Römpp Chemie-Lexikon, 9. Aufl. 1990, S. 1860, 1861, Stichwort "HPLC"
- B8 Entscheidung T 590/90 des EPA vom 24. März 1993 "Dialkylperoxydicarbonate/PEROXID" 1977, 7th pr. Entscheidungsgrund 8.4.2. S. 12-13
- B9 Kopie der Berufungsschrift aus dem Parallelverfahren 3 Ni 15/01
- B10 Beschluss BPatG 3 Ni 29/97, BPatGE 41, 134, 135

- B11 Erklärung Duffy-Krywicki
- B12 WO 01/66538 A1
- B13 US 6,388,100 B2
- B14 US 5, 939,564
- B15 WO 00/63411 A1
- B16 Auszüge aus E. Katz und andere "Handbook of HPLC", 1998, S. 147-150, 154, 160
- B17 M. Hesse und andere "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", 1979, S. 11
- B18 Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 1977, 7th pr. 1983, S. 349

Entscheidungsgründe

1. Nach der im Patentnichtigkeitsverfahren gemäß § 99 Abs 1 PatG entsprechend anwendbaren Vorschrift des § 148 ZPO kann das Gericht die Aussetzung des Verfahrens anordnen, wenn die Entscheidung des Rechtsstreits ganz oder zum Teil vom Bestehen oder Nichtbestehen eines Rechtsverhältnisses abhängt, das den Gegenstand eines anderen anhängigen Rechtsstreits bildet oder von einer Verwaltungsbehörde festzustellen ist. Der Senat hält grundsätzlich an seiner Rechtsprechung fest, wonach bei Nichtigkeitsklagen gegen dasselbe Patent jedenfalls dann, wenn die Verfahren wie hier in unterschiedlichen Instanzen anhängig sind und das Patent in dem ersten Verfahren bereits für nichtig erklärt worden ist, aus prozessökonomischen Gründen ein Anlass für die Aussetzung des zweiten Verfahrens bestehen kann (vgl hierzu BPatG Mitt 1999, 313 "Aussetzung des Nichtigkeitsverfahrens in erster Instanz bei Berufung im Nichtigkeitsverfahren wegen desselben Schutzrechts" - 3 Ni 29/97). Unter Berücksichtigung der im vorliegenden Fall demgegenüber veränderten tatsächlichen Umstände hält der Senat nach pflichtgemäßem Ermessen hier eine Aussetzung des Verfahrens jedoch nicht für geboten.

Auch wenn eine gewisse Verzögerung des Verfahrens infolge der Aussetzung wohl in Kauf genommen wird (vgl BPatGE 43, 225, 227 "Aussetzung eines Nich-

tigkeitsverfahrens gegen ein Schutzzertifikat" mwN), spricht die mittlerweile zu erwartende erheblich längere durchschnittliche Dauer der vor dem Bundesgerichtshof anhängigen Nichtigkeits-Berufungsverfahren von ca vier Jahren und die damit für die Klägerin des vorliegenden Verfahrens verbundene unverhältnismäßig lange Zeit der Ungewissheit über den Bestand des angegriffenen Patents gegen eine Aussetzung. Dies gilt hier um so mehr, als die Berufung in dem ersten Verfahren erst Ende des Monats November 2002 eingelegt wurde und somit nach der geschilderten Sachlage erst in ca vier Jahren mit einer Entscheidung im Berufungsverfahren und gegebenenfalls einer sich daran anschließenden Fortsetzung des vorliegenden Verfahrens durch eventuell wiederum zwei Instanzen zu rechnen ist. Auch wenn man dann von einer zügigen Aufnahme und schnellen Entscheidung im erstinstanzlichen Verfahren vor dem BPatG ausgeht, erscheint das Interesse der Klägerin an einer Entscheidung über ihre Klage in angemessener Zeit angesichts der hier zu erwartenden erheblichen Verzögerung der Verfahrensdauer jedenfalls nicht geringer einzuschätzen zu sein als die für die Aussetzung sprechenden Gründe der Verfahrensökonomie und Kostenbegrenzung.

Weiterhin spricht vorliegend der Umstand, dass die Aussetzung von der Beklagten erst in einem sehr späten Verfahrensstadium, nämlich erst mit Schriftsatz vom 24. Januar 2003 beantragt worden ist und diese Rechtsfrage letztlich erst in der mündlichen Verhandlung am 30. Januar 2003 mit der Gegenpartei erörtert werden konnte, gerade aus Gründen der Prozesswirtschaftlichkeit gegen eine Aussetzung. Denn sowohl die Parteien als auch das Gericht hatten sich bereits zeitlich auf den Verhandlungstermin eingestellt und inhaltlich auf die Sache vorbereitet, so dass eine abschließende Erörterung und Sachentscheidung zu diesem Zeitpunkt möglich war. Dieser Aufwand der Vorbereitung und Einarbeitung wäre bei einer Aussetzung des Verfahrens vergeblich gewesen und hätte bei einer eventuellen Fortführung des Verfahrens in ca vier Jahren erneut geleistet werden müssen.

Der Senat hat letztlich auch deshalb von einer Aussetzung des Verfahrens abgesehen, weil die Klägerin vorliegend im Vergleich zu der Klägerin des in der Berufung befindlichen ersten Verfahrens zusätzlichen Stand der Technik, wie insbe-

sondere die Versuchsberichte K20 oder das Dokument K22, vorgetragen hat, so dass jedenfalls nicht von vornherein auszuschließen ist, dass die mit der Sache befassten Gerichte im Rahmen der vorliegenden Klage die Patentfähigkeit gerade und allein aufgrund des zusätzlich vorgetragenen Standes der Technik verneinen.

2. Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit führt im Umfang der Patentansprüche 16 bis 21 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 K2 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 K2, 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 Lova-

statin 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.

Der Senat macht sich die tragenden Entscheidungsgründe des schriftlichen Urteils 3 Ni 15/01 vom 26. September 2002 zu eigen (vgl K12 S 8 bis S 12 Abs 3), nachdem die Klägerin dieses Urteil mit Schriftsatz vom 10. Januar 2003 ins Verfahren eingeführt hat.

Die Beklagte führt zu dem schriftlichen Urteil 3 Ni 15/01 in der mündlichen Verhandlung ua aus, der Senat habe in den Entscheidungsgründen zum einen aus der K6 unscharf zitiert (vgl K12 S 8 Abs 3) und zum anderen mit dem Einwand wenig fachgerechter Ausführung bezüglich der von der Beklagten seinerzeit mit Schriftsatz vom 24. September 2002 (S 7/8) vorgelegten Kristallisationsversuche zweierlei Maß angelegt (vgl K12 S 11 Abs 2) im Vergleich zu den Versuchen der dortigen Klägerin (vgl K13a).

Der Auffassung der Beklagten ist zwar insofern beizutreten, als das Zitat aus der K6 korrekterweise „(vgl Anspruch 1 und S 23 bis 24, die Substanzen Nr 3 (Lovastatin) und Nr 4 (Simvastatin) sowie Nr 7 und 8)“ lauten muss. Die Entscheidungsgründe des Urteils 3 Ni 15/01 werden somit diesbezüglich präzisiert in die vorliegenden Entscheidungsgründe eingebracht.

Was jedoch die Frage der fachgerechten Verfahrensführung bei Umkristallisationsversuchen anbelangt, so teilt der Senat das Vorbringen der Beklagten zur Urteilsbegründung in 3 Ni 15/01 nicht. Denn der betreffende Passus (vgl K12 S 11 Abs 2 bis S 12 Z 2) bezieht sich lediglich auf das Auskristallisieren unter Rühren und nicht auf den Auflösevorgang unter Rühren. Durch Rühren während des Auskristallisiervorgangs wird die Bildung insbesondere möglichst nebenproduktfreier Kristalle verhindert, die demzufolge als Impfkristalle in einer weiteren Kristallisationsstufe nicht zur Verfügung stehen.

Nach Ansicht des Senats kommt der Bewertung der betreffenden Umkristallisationsversuche im Rahmen der vorliegenden Streitsache weniger Bedeutung zu. Denn hier ist der Vortrag der Klägerin sowohl hinsichtlich der Kristallisation als auch hinsichtlich der Verfügbarkeit von HPLC am Prioritätstag des Streitpatents insofern erheblich substantiierter, als sie – neben Versuchsberichten K19 und K20 – mit K20, Enclosure 4, und K22 bisher unberücksichtigt gebliebene, vorveröffentlichte Druckschriften ins Verfahren einführt, aus denen bereits hervorgeht, dass es am Prioritätstag des Streitpatents ohne weiteres möglich war, die anspruchsgemäßen Verbindungen, besonders Lovastatin und Simvastatin, mittels fachgerecht durchgeführter HPLC, vor allem im präparativem Maßstab, und/oder fachgerechtem Umkristallisieren, in Reinform zu erhalten.

Gemäß der als Enclosure 4 in K20 vorgelegten vorveröffentlichten Druckschrift Proc.Natl.Sci.Counc.B.ROC 11(1987)223-230 lässt sich Mevinolin – dabei handelt es sich, wie die Klägerin zutreffend ausführt, um Lovastatin – nach der Aufarbeitung aus Fermentationsansätzen von *Aspergillus terreus* mittels semi-präparativer HPLC an C-18 reverser Phase und nachfolgender wiederholter Kristallisation in reiner Form erhalten (vgl aaO S 225 li Sp le Abs bis re Sp Ende Abs 1, sowie S 226 re Sp Textabs 1 le Satz). Das Reinprodukt zeigte sich dabei identisch mit Referenzproben von Mevinolin (Lovastatin), wie sie unter anderem bereits in der als K22 vorgelegten vorveröffentlichten Druckschrift Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77(1980)3957-3961 beschrieben sind. Demgemäss weist reines Mevinolin (Lo-

vastatin) einen mittels Differentialthermoanalyse erhaltenen Schmelzpunkt von 174,5° C auf (vgl K22 S 3958 li Sp Abs 2).

Ein Schmelzpunkt von 174,5° C ist aber nicht zuletzt auch gemäß B2 ein Indiz für reines Lovastatin.

Somit führten übliche Aufarbeitungs- und Reinigungsmethoden bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents zu Lovastatin-Präparaten mit einem Schmelzpunkt, den die Beklagte als gerade nicht durch Kristallisationsverfahren gemäß Stand der Technik erreichbar herausgestellt hat (vgl Schrifts. v 22. Juli 2002 S 6 Abs 2-4 iVm S 12 Abs 3).

Im übrigen läßt sich der seitens der Beklagten für vielstufig gereinigtes Lovastatin gemäß K4 als viel zu niedrig bezeichnete Schmelzpunkt von etwa 170 –171° C ohne weiteres dadurch erklären, dass er – wie mangels eines speziellen Hinweises zu vermuten – nicht mittels der exakten Methode der Differentialthermoanalyse gemessen wurde (vgl K4 S 10 Beisp 6, insbes S12 Z 14 bis 15).

Die seitens der Klägerin vorgelegten Kristallisationsversuche für Lovastatin aus Toluol (vgl K20 Enclosure 3) sowie für Simvastatin aus Butylchlorid (vgl K19 Enclosure A) ergeben darüber hinaus eindeutig Präparate, welche die in Bezug auf Dimer geforderte Reinheit problemlos erfüllen.

Nach Ansicht der Beklagten sind die Kristallisationsversuche K19 und K20 der Klägerin jedoch ungeeignet, weil zum einen die Verwendung von n-Butylchlorid eine unzulässige nachträgliche Auswahl aus den möglichen Isomeren von Butylchlorid darstelle (vgl hierzu K5a S 16 Z 61 bis 63) und zum anderen die Kristallisation lediglich in Kenntnis der erstmalig im Streitpatent offenbarten Temperaturrelevanz unter Kühlung in einem Eisbad durchgeführt werden könne. In den Versuchsberichten von K19 und K20 sei vielmehr kein einziges Beispiel des Standes der Technik exakt nachgearbeitet. Was das Reinheitskriterium der HPLC anbelangt, so zeige dies nur eine Momentaufnahme der Probe nach Verlassen der Trennsäule bei Detektordurchfluss, jedoch nicht ein isoliertes Reinprodukt. Der analytische Wert der HPLC, so versucht die Beklagte in der mündlichen Verhandlung unter Bezugnahme auf die Erklärung B11, Experiment 3, glaubhaft zu ma-

chen, leide darunter, dass der von Verunreinigungen befreite Stoff sich wieder relativ rasch zersetze und sich wieder mit Dimerem anreichere.

Der Senat kann nicht feststellen, dass hier seitens der Klägerin in unzulässiger Weise Kenntnisse der streitpatentgemäßen Lehre zur Nacharbeitung des Standes der Technik herangezogen worden sind. Unter dem Begriff Butylchlorid versteht der Fachmann gerade bei einer Verwendung als Lösungsmittel in erster Linie n-Butylchlorid. Es bestand für ihn aber auch kein Anlass, von üblichen Grundoperationen der präparativen Chemie, zu denen ua auch die Durchführung einer Kristallisation unter Eisbadkühlung zählt, abzuweichen. Dass im Stand der Technik gerade die Beschreibung solcher üblicher Grundoperationen in den Ausführungsbeispielen oftmals lückenhaft ist oder ganz unterbleibt, vermag die Nacharbeitbarkeit indessen nicht in Frage zu stellen. Die Kristallisationsversuche K19 und K20 lassen vielmehr keinen Zweifel daran, dass die in K4, K5, K5a, K20 und K22 vorbeschriebenen Reinigungsmöglichkeiten in zuverlässiger Weise zum Ziel führen. Es kommt dabei nach Ansicht des Senats auch nicht darauf an, ob vor dem Prioritätstag des Streitpatents die Existenz eines Dimeren bereits bekannt war und wie lange die Bemühungen zur Entfernung des Dimeren bzw. zur Vermeidung der Dimerenbildung gedauert haben (vgl hierzu auch die Argumentation der Beklagten im Schrifts v 22. Juli 2002 S 15 Abs 1). Denn das Ergebnis eines Produktes mit einem Dimerengehalt von kleiner 0,2% stellt sich bei den im einschlägigen Stand der Technik eingesetzten Kristallisationsverfahren (vgl vor allem auch K20 Enclosure 4 sowie K22) – wie die Klägerin anhand der Versuchsberichte K19 und K20 Enclosure überzeugend darlegt - von selbst ein.

Die entgegen der Auffassung der Beklagten und der Erklärung B5 von Dr. Verhoeven bereits routinemäßig zur Verfügung stehende HPLC-Methode eröffnet zudem die Möglichkeit, auf einfache Weise zu überprüfen, ob mittels der vorgebrachten Druckschriften K4, K5 bzw. K5a, K20 und K22 die beanspruchten Stoffe tatsächlich in der für Arzneimittelwirkstoffe üblicherweise erforderlichen Reinheit erhalten werden. Hingegen sind bei HPLC-Trennverfahren erhöhte Temperaturen

oder, wie die Beklagte auch vorbringt, die Anwesenheit von Säure unüblich oder können durch Anwendung alternativer Laufmittel vermieden werden.

Im übrigen arbeiten sowohl die gemäß Europäischem Arzneibuch für Lovastatin bzw. Simvastatin vorgesehenen HPLC-Verfahren (vgl B1 S 117 li Sp unten; K21 S 1625 und S 1232 jeweils li Sp vor der Tabelle) als auch das streitpatentgemäße, nicht angegriffene Verfahren (vgl Streitp Anspr 5, 13, 15 iVm den Ausführungsbeispielen) in Gegenwart von Säuren unterschiedlicher Konzentration, ohne dass offenbar hierdurch der Dimerengehalt in Frage gestellt wird.

Schließlich steht für den Senat auch außer Frage, dass vorhandenes Dimeres bei Anwendung üblicher HPLC-Bedingungen nicht etwa schon dadurch übersehen werden konnte, weil – wie die Beklagte einwendet – ein HPLC-Trennlauf bereits nach der Elution der beanspruchten Verbindung, zB nach 11 Minuten (vgl K4 S 12 Z 8 bis 11), abgebrochen wird. Vielmehr stellte gerade die fachgerecht durchgeführte HPLC auf dem Arzneimittelwirkstoffsektor bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents eine anerkannte Methode der Wahl zur Reinheitsprüfung dar.

Nach alledem bestand für den Senat kein Anlass, von der Entscheidung 3 Ni 15/01 im Ergebnis abzuweichen.

2. Das gleiche gilt für die Gegenstände der Ansprüche 16 bis 21 gemäß Hilfsantrag 1, da mit der Streichung des Merkmals „a und b in der Strukturformel (II) Einfachbindungen“ 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 Satz 1 und 2 ZPO.

Hellebrand

Dr. Jordan

Brandt

Dr. Kellner

Dr. Egerer

Pr