



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
30. Juni 2009

...

3 Ni 28/07 (EU)
führend verb. m.
3 Ni 38/07 (EU);
3 Ni 38/08 (EU)

(AktENZEICHEN)

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 589 874
(DE 591 09 151)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 30. Juni 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 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 21. Juni 1991 angemeldeten und unter anderem für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents EP 0 589 874 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung am 8. September 1999 veröffentlicht worden ist. Eine Priorität ist nicht in Anspruch genommen. Das Streitpatent betrifft in der maßgeblichen deutschen Fassung die "Verwendung von (S) (+)-2-Äthoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums" und weist insgesamt 7 Patentansprüche folgenden Wortlauts auf:

1. Verwendung von (S) (+)-2-Äthoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure als Wirkstoff oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon zur Herstellung eines Langzeitantidiabeticums, dadurch gekennzeichnet, dass im Vergleich zu der doppelten Einzeldosis bei einer Placemat-Applikation unnötig hohe und langandauernde Substanzbelastungen vermieden werden, wodurch wesentlich niedrigere Wirkstoff-Plasmaspiegel auftreten, die über den normalen Vorteil der Dosis-Halbierung bei der Enantiomeren-Applikation hinausgehen.

2. Verwendung von (S) (+)-2-Äthoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einer optischen Reinheit von mindestens ee = 95 oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon eingesetzt wird.
3. Verwendung von (S) (+)-2-Äthoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einer optischen Reinheit von mindestens ee = 98 oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon eingesetzt wird.
4. Verwendung von (S) (+)-2-Äthoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure als Wirkstoff oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Einzeldosis in einem Bereich von 0.25 bis 5.0 mg liegt.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Einzeldosis 0.5 mg beträgt.
6. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Einzeldosis 1.0 mg beträgt.
7. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Einzeldosis 2.0 mg beträgt.

Die Klägerinnen haben das Streitpatent vollumfänglich wegen fehlender Patentfähigkeit angegriffen und machen geltend, dass der Gegenstand des Streitpatents weder neu sei noch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Sie stützen sich dabei unter anderem auf folgende Druckschriften und Unterlagen:

NIK 1 EP 147 850 A2

NIK 8 EP 207 331 A1

BM 5 EP 147 850 B1

BM 7 J. Med. Chem. 22 (1979) 750-752

BM 8 Br. J. Pharmacol. 93 (1988) 61-68

BM 9 J. Pharm. Pharmacol. 42 (1990) 230-235.

Des Weiteren machen sie bezüglich einer geänderten, nunmehr gemäß Hilfsantrag 1 verteidigten Anspruchsfassung mangelnde Deutlichkeit sowie mangelnde ursprüngliche Offenbarung geltend. Ferner gehe der Schutzbereich des neu gefassten, einzigen Anspruchs über den Schutzbereich des erteilten Anspruchssatzes hinaus (vgl. Schrifts. d. Kl. 3 v. 29. Mai 2009 S. 8 le. Abs. bis S. 10 Abs. 2; Schrifts. d. Kl. 1 und 2 v. 24. Juni 2009 S. 5).

Die Klägerinnen stellen den Antrag,

das europäische Patent EP 0 589 874 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen,

hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit einem Patentanspruch gemäß Hilfsantrag 1 und Hilfsantrag 2, jeweils überreicht in der mündlichen Verhandlung.

Der einzige Patentanspruch gemäß Hilfsantrag 1 lautet demnach wie folgt:

Verwendung von (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure in einer optischen Reinheit von mindestens ee = 98 als Wirkstoff oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon in einer Einzeldosis von 0,5, 1,0 oder 2,0 mg als Tabletten zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums in der Humanmedizin,

wobei im Vergleich zu der doppelten Einzeldosis bei einer Racematapplikation unnötig hohe und langandauernde Substanzbelastungen vermieden werden, wodurch wesentlich niedrigere Wirkstoff-Plasmaspiegel auftreten, die über den normalen Vorteil der Dosishalbierung bei der Enantiomerenapplikation hinausgehen.

Der einzige Patentanspruch gemäß Hilfsantrag 2 lautet demnach wie folgt:

"Verwendung von (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure in einer optischen Reinheit von mindestens ee = 98 als Wirkstoff oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon in einer Einzeldosis von 0,5, 1,0 oder 2,0 mg als Tabletten zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums in der Humanmedizin,"

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen entgegen und hält das Streitpatent in dem verteidigten Umfang für patentfähig. Der Patentgegenstand sei gegenüber dem vorgebrachten Stand der Technik nicht nur neu, sondern ausgehend von der sich stellenden Aufgabe demgegenüber auch erfinderisch.

Sie bezieht sich zur Begründung auf folgende Druckschriften und Dokumente

- B-1 Schriftliche Stellungnahme des Miterfinders Herr Dr. Mark
- B-2 Exp.Opin.Pharmacother. 1 (2000) 1455-1467
- B-3 Schematische Darstellung der Wirkungsweise von SGLT-2-Hemmern
- B-4 Clin.Pharmacol.Ther. 85 (2009) 513-519
- B-5 Biopharm.Drug Disp. 16 (1995) 351-380
- B-6 Zulassungszusammenfassung zu Prandin/Repaglinide
- B-7 Zulassungszusammenfassung zu Starlix/Nateglinide,

sowie des Weiteren auf

B. Hansen, F. Hirsch: Protecting Inventions in Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 1997, auszugsweise S. 123,

EP 0 058 779 A2

Versuchsbericht aus dem Prüfungsverfahren von EP 0 147 850 B1

Schema "Anwendung der Prinzipien von BGH "Olanzapin" auf das Streitpatent"

Schema "Prüfung der erfinderischen Tätigkeit Punkte 1 bis 14".

Hinsichtlich des weiteren Vorbringens der Parteien sowie der eingereichten Dokumente wird auf die Sitzungsniederschrift vom 30. Juni 2009 sowie auf den Akteninhalt verwiesen.

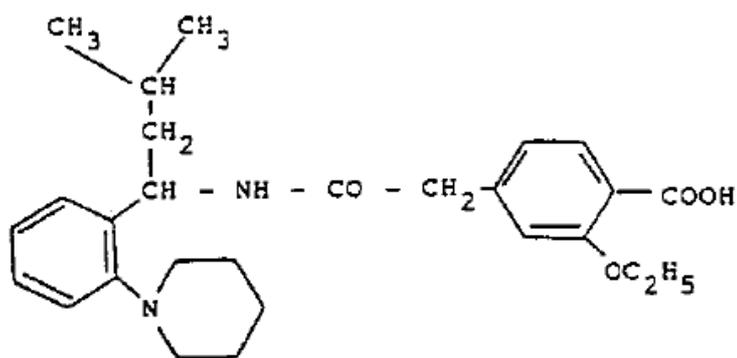
Entscheidungsgründe

Die Klage erweist sich als zulässig und begründet. Der von den Klägerinnen geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG führt zur Nichtigkeit des Streitpatents in der verteidigten Fassung, da sich die patentgegenständliche Lehre nicht als erfinderisch erweist.

I.

1. Das Streitpatent betrifft die Verwendung von (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure als Wirkstoff oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums, wobei im Vergleich zu der doppelten Einzeldosis bei Anwendung des Racemats unnötig hohe und langandauernde Substanzbelastungen vermieden werden und wodurch wesentlich niedrigere Wirkstoff-Plasmaspiegel auftreten, die über den normalen Vorteil der Dosis-Halbierung bei der Anwendung eines Enantiomeren hinausgehen (vgl. EP 0 589 874 B1 Anspr. 1). Dieser Gegenstand wird in den Unteransprüchen weiter ausgebildet durch eine optische Reinheit des Wirkstoffs von mindestens ee = 95, insbesondere ee = 98, sowie durch Einzeldosen von 0,25 bis 5.0 mg.

In der Streitpatentschrift werden das in der EP 0 147 850 B1 neben zahlreichen anderen Verbindungen beschriebene Racemat von 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure der Formel



sowie die in der NIK 8 beschriebenen zwei polymorphen Formen dieser Verbindung als Stand der Technik erwähnt. Danach weisen 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure und dessen physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel, insbesondere jedoch eine blutzuckersenkende Wirkung (vgl. EP 0 589 874 B1 S. 2 [0001]).

2. Vor dem vorstehend dargestellten Hintergrund ist die - im Streitpatent nicht genannte - Aufgabe darin zu sehen, durch die Verwendung eines geeigneten Wirkstoffs ein zur Langzeitbehandlung geeignetes Antidiabetikum bereitzustellen, das gegenüber dem Stand der Technik vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften besitzt. Insbesondere soll das Langzeitantidiabetikum vor allem ein besonderes pharmakokinetisches Profil, speziell eine schnell einsetzende Wirkung, eine ausreichend kurze Wirkdauer und eine rasche Elimination des Wirkstoffs aus dem Blut aufweisen, und deshalb besonders die Gefahr der Hypoglykämie herabsetzen bzw. vermeiden, um damit Diabetespatienten über Jahre hinweg ohne Bedenken behandeln zu können (vgl. Schrifts. d. Bekl. v. 3. Juni 2009 S. 2).

3. Gelöst wird die Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 des Streitpatents durch die

- 1) Verwendung von (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon
- 2) als Wirkstoff zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums
- 3) wobei im Vergleich zu der doppelten Einzeldosis bei einer Racematapplikation
-unnötig hohe und langandauernde Substanzbelastungen vermieden werden,
wodurch wesentlich niedrigere Wirkstoff-Plasmaspiegel auftreten, die über den normalen Vorteil der Dosishalbierung bei der Enantiomerenapplikation hinausgehen.

In den gemäß den Hilfsanträgen 1 und 2 verteidigten Fassungen kommen als weitere Merkmale hinzu

- 1.1) in einer optischen Reinheit von mindestens ee = 98
- 2.1) in einer Einzeldosis von 0,5, 1,0 oder 2,0 mg als Tabletten,

wobei im Hilfsantrag 2 das Merkmal 3 gestrichen ist.

In der Streitpatentschrift ist der Begriff "Langzeitantidiabetikum" in dem Sinne eines zur Langzeit-Therapie geeigneten Antidiabetesmittels definiert, bei dem es darauf ankommt, unnötig hohe und langdauernde Substanzbelastungen zu vermeiden (vgl. EP 0 589 874 B1 [0008]).

4. Als Fachmann ist ein erfahrener organischer oder pharmazeutischer Chemiker anzusehen, der mit der Struktur und Aktivität von noch in der Entwicklung sowie bereits in Gebrauch befindlicher pharmazeutischer Wirkstoffe und mit der Herstellung solcher Wirkstoffe enthaltender Mittel vertraut und in ein Team von Spezialisten eingebunden ist, das mit dem Auffinden neuer Wirkstoffe und mit deren Entwicklung befasst und vertraut ist (vgl. BGH GRUR 2007, 404, 406 II 2.3 - Carvedilol II, Punkt II.2.3; BGH GRUR 2001, 813 III.2.a - Taxol). Diesem Team gehören unter Berücksichtigung der Aufgabenstellung auch Pharmakologen und in der klinischen Forschung tätige Mediziner und Veterinäre sowie analytisch orientierte Chemiker an.

II.

1. Nach Ansicht des Senats bestehen Zweifel, ob dem Gegenstand des Streitpatents gegenüber der vorveröffentlichten EP 0 147 850 B1 (BM 5), die über den Inhalt der entsprechenden Offenlegungsschrift EP 0 147 850 A2 (NIK 1) hinausgeht, bereits die Neuheit fehlt, wie die Klägerinnen geltend machen.

Es trifft zwar zu, dass die chemische Verbindung S-(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure im Gemisch mit ihrem optischen Antipoden R-(-)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure bereits vor dem Anmeldetag des Streitpatents tatsächlich synthetisiert worden ist (vgl. BM 5 Sp. 29 Beisp. 10 i. V. m. Sp. 36 Anspr. 6) und aufgrund der weiteren technischen Lehre der BM 5 auch ohne Weiteres in aufgereinigter Form bis hin zur Reinform zu isolieren war (vgl. BM 5 Anspr. 6 i. V. m. Sp. 10 Z. 1 bis 5 sowie Sp. 9 Z. 10 bis 15 und Sp. 10 Z. 56 bis Sp. 11 Z. 37). Sie ist daher als solche nicht neu. Daraus folgt aber nicht ohne Weiteres, dass auch die beanspruchte Verwendung der S-(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure zur Behandlung des Diabetes mellitus, die wegen des chronischen Verlaufs dieser Krankheit zwangsläufig eine Behandlung über einen sehr langen Zeitraum erfordert (Merkmale 1 und 2 des Patentanspruchs 1 des Streitpatents), als vorwegge-

nommen anzusehen ist, denn die in BM 5 offenbarte Blutzucker senkende Wirkung der racemischen Verbindung 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure sagt nichts darüber aus, ob diese Wirkung gerade auf dem (S)(+)-Enantiomeren beruht.

Wie dem Fachmann bekannt ist, können sich die Wirkungen der beiden Enantiomeren eines Racemats in ihren physiologischen und pharmakologischen Wirkungen sowohl quantitativ als auch qualitativ voneinander unterscheiden. Ein Enantiomer kann beispielsweise wirkungslos sein, die Aktivitäten des wirksamen Enantiomers unterbinden oder im Gegensatz zum wirksamen Enantiomer erhebliche Nebenwirkungen verursachen (vgl. NIK 3 bis NIK 5, BM 2). In der BM 5 ist allerdings hinsichtlich der mit 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure strukturell sehr ähnlichen Verbindung 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure anhand von Versuchsergebnissen bereits erkennbar, dass die Blutzucker senkende Wirkung auf dem S-(+)-Enantiomeren beruht (vgl. Anspr. 5 und 9 i. V. m. Sp. 12 Z. 1 bis Sp. 13 Z. 42, Substanzen B und E). Ob der Fachmann daraus eindeutig und unmittelbar auch auf die Blutzucker senkende Wirkung der Verbindung S-(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure des Streitpatents schließt, kann hier aber ebenso offen bleiben wie die weitere Frage, ob aus der BM 5 auch das Merkmal 3 implizit hervorgeht.

2. Es bedurfte jedenfalls keines erfinderischen Zutuns, um ausgehend von der BM 5 in Verbindung mit dem Inhalt der Druckschriften EP 0 207 331 A1 (NIK 8) sowie J. Pharm. Pharmacol. 42 (1990) 230-235 (BM 9) zu der Verwendung eines Wirkstoffes mit sämtlichen Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 der erteilten Fassung oder gemäß dem jeweils einzigen Patentanspruch in der Fassung der Hilfsanträge 1 und 2 zu gelangen.

a) Ein Fachmann, der vor der Aufgabe steht, durch die Verwendung eines geeigneten Wirkstoffs ein zur Langzeitbehandlung geeignetes Antidiabetikum bereitzustellen, das gegenüber dem Stand der Technik vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften besitzt, mag sich zwar, wie die Beklagte geltend macht, einer Reihe von Dokumenten gegenüber sehen, welche Benzoesäurederivate mit Blutzucker senkender Wirkung offenbaren. Hierzu gehören neben den im Streitpatent genannten Druckschriften BM 5 und NIK 8 auch die BM 8 und die weiteren Druckschriften, die in dem von der Beklagten in der mündlichen Verhandlung überreichten Schema "Anwendung der Prinzipien von BGH "Olanzapin" auf das Streitpatent", insbesondere S. 1 und S.3 genannt sind, u. a. die EP 0 058 779 A2. Bei der Wahl des Ausgangsdokuments und der Selektion einer erfolgversprechenden Verbindung daraus zur Entwicklung eines Arzneimittels orientiert sich der Fachmann in erster Linie an den Informationen betreffend die Blutzucker senkende Wirkung einzelner Verbindungen und anderweitigen Hervorhebungen von Verbindungen in diesen Dokumenten, wobei er fachmännischer Vorgehensweise entsprechend eine vergleichende Wertung vornimmt und dasjenige Dokument als Ausgangspunkt wählt, welches ihm als das erfolgversprechendste Sprungbrett zur Lösung der gestellten Aufgabe erscheint (vgl. auch BGH GRUR - Fischbissanzeiger; BPatG Mitt. 2003, 390 - Programmartmitteilung).

b) Dabei kann ihm nicht verborgen bleiben, dass keine andere als die in BM 5 offenbarte und darin - neben der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure (vgl. BM 5 Anspruch 5) - durch einen gesonderten Anspruch hervorgehobene 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure (vgl. BM 5 Anspruch 6) im Tierversuch bereits bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg, unter Berücksichtigung der Toxizität und anderer Nebenwirkungen, soweit aufgeführt, eine vergleichbar günstige Blutzucker senkende Wirkung aufweist (vgl. NIK 8 S. 7 Z. 15 Tabelle gegenüber BM 5 S. 8 Tabelle, EP 58 779 A2 S. 41 und 42 Tabelle 1 sowie die im überreichten Schema als Anhang beigehefteten EP 208 200 A1 S. 35 Tabelle, EP 305 845 A1 Tabellen auf S. 7 und 8, DE 37 18 638 A1 Tabellen auf S. 11 und 12).

Aus der BM 5 allein wird der Fachmann eine Präferenz für eine der beiden darin durch gesonderte Ansprüche besonders hervorgehobenen Verbindungen noch nicht ableiten, auch nicht daraus, dass darin die Wirksamkeit eines Enantiomeren dieser Verbindungen im Tierversuch lediglich für das S-(+)-Enantiomere der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure hervorgeht (vgl. BM 5 S. 7 Sp. 12 Z. 16 bis 18 i. V. m. S. 8 Tabelle). Erst aufgrund der zusätzlichen Informationen in den vorveröffentlichten Druckschriften EP 0 207 331 A1 (NIK 8), und J. Pharm. Pharmacol. 42 (1990) 230-235 (BM 9) war der Fachmann angeregt und konnte nicht umhin, gerade das S-(+)-Enantiomere der zur Verbindung des Anspruchs 5 strukturell engstens verwandten 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure als das aller Voraussicht nach wirksame Enantiomere der Verbindungen des Anspruchs 6 der BM 5 bezüglich seiner Blutzucker senkenden Wirkung bei Diabetes mellitus Patienten und im Hinblick darauf, dass die Therapiepflichtigkeit dieser chronischen Krankheit selbstverständlich eine Behandlung über einen sehr langen Zeitraum erfordert, insbesondere auch auf seine Eignung als Langzeitantidiabetikum hin zu untersuchen (Merkmale 1 und 2).

Aus der NIK 8, die neue feste Formen von 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure und diese Formen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung betrifft, geht hervor, dass die hochschmelzende Form B der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure im Tierversuch unter den Testbedingungen der BM 5 (vgl. a. a. O. Sp. 12 Z. 45 bis 63) bereits bei einer Substanzapplikation von nur 0,1 mg/kg eine über mindestens 4 Stunden anhaltend hohe Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt (vgl. NIK 8 S. 6 Z. 22 bis S. 7 Z. 15). Durch die experimentellen Daten im Tierversuch der NIK 8 werden die in der BM 5 für 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure noch fehlenden Wirkdaten ergänzt, und diese Verbindung erfährt eine zusätzlich Selektion dadurch, dass sie bereits in Form ihres racemischen Gemisches eine konstant hohe, langandauernde Blutzucker senkende Wirkung schon bei einem Fünftel oder bzw. einem Zehntel einer Einzeldosis anderer untersuchter Ben-

zoesäurederivate hervorruft (vgl. NIK 8 S. 7 Z. 15 Tabelle mit BM 5 Sp. 13/14 Tabelle). Dabei ist ohne Belang, dass es sich in der NIK 8 um die hochschmelzende Form von 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure (als racemisches Gemisch) handelt, die in der BM 5 als solche nicht offenbart ist. Denn die pharmakologische Wirkung mit den hier maßgeblichen Parametern wird in Lösung erzielt und ist damit unabhängig von den Feststoffeigenschaften der besonderen Kristall- bzw. Erscheinungsformen der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure in der NIK 8. Diese Zusatzinformationen in der NIK 8 lassen dem Fachmann, unter Berücksichtigung der Lehre der BM 5, gar keine andere Wahl, als gerade das S-(+)-Enantiomere der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure weiter präklinisch und klinisch zu untersuchen.

c) Bestärkt wird der Fachmann in dieser seiner Vorgehensweise durch die Druckschrift BM 9, die sich mit der Untersuchung der Bindungsstellen in Insulin sekretierenden Zellen für Blutzucker senkende Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu anderen Blutzucker senkenden Benzoesäurederivaten befasst, darunter auch mit 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure gemäß Anspruch 6 der BM 5 in Form des racemischen Gemisches (vgl. BM 9 S. 230 Titel und Abstract). Denn die vergleichende Einbeziehung der Benzoesäurederivate in die Untersuchung der BM 9 wird unter anderem bereits einleitend mit der Verfügbarkeit von Enantiomeren dieser Benzoesäurederivate begründet (vgl. BM 9 S. 230 li. Sp. viertle. Z. bis re. Sp. Z. 5, insbes. le. Satz). Darüber hinaus zeigen die Untersuchungen der BM 9 zum Einen, dass auch im Fall der zur 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure (vgl. BM 9 S. 230 Verbindung I) strukturnahen Verbindung II das (+)-Enantiomere die Blutzuckersenkung bewirkt, und zum Anderen, dass das racemische Gemisch von 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure (Verbindung I) nicht nur den Sulfonylharnstoffen, sondern insbesondere auch dem racemischen Gemisch der Verbindung II deutlich überlegen ist (vgl. BM 9 S. 232 re. Sp. le. Abs. i. V. m. S. 233 Table. I sowie S. 231 li. Sp.

Abs. 1). Dies lässt für den Fachmann keine andere Schlussfolgerung zu, als insbesondere das (+)-Enantiomere des racemischen Gemisches der Verbindung I und damit das aufgrund dieser Anhaltspunkte im Stand der Technik aller Voraussicht nach wirksame Enantiomere gemäß Anspruch 6 der BM 5 hinsichtlich seiner Blutzucker senkenden Wirkung weiteren präklinischen und klinischen Untersuchungen zu unterziehen.

Was das Merkmal 3 anbelangt, so handelt es sich dabei um die Umschreibung von Effekten, die gegebenenfalls in Folge der, wie zuvor ausgeführt, durch den Stand der Technik nahegelegten Verwendung bzw. Verabreichung des wirksamen Enantiomeren zwangsläufig auftreten und unter Anwendung üblicher Arbeitsweisen feststellbar sind, die dem durch die Merkmale 1 und 2 gekennzeichneten Gegenstand des Patentanspruchs 1 jedoch technisch an sich nichts hinzufügen. Im Übrigen vermag das Auftreten eines zusätzlichen überraschenden Effekts die Patentfähigkeit ohnehin nicht zu begründen (vgl. BGH GRUR 2003, 317 - Kosmetisches Sonnenschutzmittel).

d) Des Weiteren ist dem Fachmann hinlänglich bekannt, dass die Verabreichung racemischer Gemische in denjenigen Fällen zu einer unnötig hohen, gegebenenfalls langandauernden und möglicherweise auch mit sehr erheblichen Nebenwirkungen verbundenen Belastung des Patienten führen kann, in denen - wie beim Streitgegenstand bereits durch den Stand der Technik nahegelegt - im Wesentlichen nur eines der beiden Enantiomeren für die beabsichtigte Wirkung verantwortlich ist. Auch bringt die mit der Verabreichung nur des wirksamen Enantiomeren zwangsläufig verbundene Dosishalbung schon per se eine wesentlich niedrigere Wirkstoff-Plasmakonzentration im Vergleich zur Plasmakonzentration bei Verabreichung des racemischen Gemisches als Wirkstoff mit sich. Ob diese wesentlich niedrigeren Wirkstoff-Plasmaspiegel tatsächlich über den normalen Vorteil der Dosishalbung bei Applikation nur des einen wirksamen Enantiomeren im Vergleich zur Applikation des racemischen Gemisches hinausgehen, vermag indes die erfinderische Tätigkeit nicht zu begründen. Denn auch ein solcher zusätzlicher Effekt stellt sich im Zuge der ausgehend vom Stand der Technik nahegeleg-

ten Untersuchungen von selbst ein. Der Fachmann wird dabei zwangsläufig zu den immanenten pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Verbindung im Menschen gelangen, darunter auch zu jenen, die im Streitpatent beschrieben sind (vgl. EP 0 589 874 B1 S. 2/3 [0004] bis [0009]) und in Patentanspruch 1 des Streitpatents unter dem Merkmal 3 zum Ausdruck gebracht sind.

e) Schließlich ist auch aus dem in der mündlichen Verhandlung vorgelegten Versuchsbericht aus dem Prüfungsverfahren der BM 5 vor dem Europäischen Patentamt nichts zu entnehmen, was den Fachmann hätte davon abhalten können, gerade die Verbindung des Anspruchs 6 der BM 5 aus dem Stand der Technik als Wirkstoff zur Entwicklung eines Langzeitantidiabetikums zu selektieren, zumal sich daraus, soweit überhaupt bei 0,1 oder 0,2 mg/kg untersucht, sowohl die Verbindung E, die der Verbindung II in der BM 9 entspricht, als auch die Verbindung E des Anspruchs 5 der BM 5 im Tierversuch gegenüber der Verbindung des Anspruchs 6 der BM 5 unterlegen zeigen (vgl. hierzu NIK 8 S. 7 - Tabelle).

Patentanspruch 1 hat deshalb mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand.

f) Die Anwendung der Prinzipien der Entscheidung des Bundesgerichtshofs "Olanzapin" (GRUR 2009, 382) auf das Streitpatent, auf die sich die Beklagte beruft (vgl. das in der mündlichen Verhandlung überreichte Schema), führt zu keinem anderen Ergebnis.

aa) Bei der Wahl der BM 5 als Ausgangspunkt zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit wird dieser Druckschrift weder ein ungerechtfertigter Vorrang gegenüber weiterem nächstkommenden Stand der Technik eingeräumt, noch erfolgt diese Auswahl aus der rückschauenden Sicht des Klagepatents. Vielmehr ergibt sich die Auswahl des (+)-Enantiomeren der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure und dessen Einbeziehung in zeit- und kostenaufwändige klinische Versuche für den Fachmann allein aus der besonderen Konstellation des Standes der Technik. Denn kein anderes Benzoesäurede-

riyat liegt bei einer vergleichenden Zusammenschau der im Verfahren befindlichen Druckschriften hinsichtlich seiner Blutzucker senkenden Wirkung derart im Blickfeld des Fachmanns wie die 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure und damit auch deren (+)-Enantiomeres.

bb) Der Senat kann auch nicht feststellen, dass im Falle einer in Form ihres racemischen Gemisches für die Anwendung am Menschen als geeignet aufgefundenen antidiabetischen Verbindung nicht erwartet werden konnte, dass eines der beiden darin enthaltenen Enantiomere ein besseres therapeutisches Mittel ergibt. Die seitens der Beklagten vorgelegte Befundliste, die aus vierzehn Punkten besteht und zu der sie ausführt, es sei eine gemäß BGH "Olanzapin" unzulässige pure Spekulation zu erwarten, dass eines der Enantiomere ein besseres therapeutisches Mittel ergebe, wenn auch nur einer der Punkte dieser Befundliste zutrefte (vgl. das in der mündlichen Verhandlung überreichte Schema "Prüfung der erfinderschen Tätigkeit" Punkte 1 bis 14, GA Bl.), stützt sich auf Annahmen und Ergebnisse, die aus dem vorveröffentlichten Stand der Technik jedenfalls nicht zu entnehmen sind. Vielmehr wird sich der Fachmann, der lediglich die tatsächlich (vor)veröffentlichten Fakten zur Orientierung vorliegen hat, von der Verwendung des (+)-Enantiomeren der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure als Wirkstoff zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums nicht abhalten lassen und deshalb nicht umhin können, diese Verbindung in die erforderliche klinische Entwicklung einzubeziehen.

g) Im Übrigen kann der Senat in den vorgelegten Daten zur Blutzucker senkenden Wirkung der Streitpatentschrift (vgl. EP 0 589 874 B1 Abb. 1 und 2 i. V. m. S. 2 bis 3 [0003] bis [0009] keinen über den normalen Vorteil der Dosishalbierung bei der Enantiomerenapplikation hinausgehenden Effekt feststellen. Denn die sowohl bei intravenöser (vgl. Abb. 1) als auch peroraler Verabreichung (vgl. Abb. 2) dargestellten, unterschiedlichen Plasmakonzentrationen der beiden Enantiomeren der 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure wurden ausschließlich nach Verabreichung des racemischen Gemisches (1 mg) gemessen (vgl. hierzu EP 0 589 874 B1 S. 2 Z. 45 bis 48). Eine Dar-

stellung bzw. Gegenüberstellung von Werten, die bei Verabreichung von lediglich 0,5 mg des betreffenden (+)-Enantiomeren gemessen wurden, geht aus der Streitpatentschrift jedenfalls nicht hervor. Ein tatsächlich über den Vorteil der Dosishalbung hinausgehender Effekt bestünde nur dann, wenn der als Vergleich herangezogene Messwert für das in Reinform verabreichte gewünschte Enantiomere (deutlich) höher läge als bei einer Verabreichung in Form der doppelten Substanzmenge seines racemischen Gemisches (anergistischer Effekt). Aus den Daten der Streitpatentschrift geht hingegen lediglich hervor, dass die Plasmakonzentration des unerwünschten (-)-Enantiomeren in seinem Maximum etwa dreimal so hoch ist wie die Plasmakonzentration des wirksamen (+)-Enantiomeren, was jedoch allein mit der unterschiedlichen Bindung der beiden optischen Antipoden an den betreffenden biologischen Rezeptor in den Pankreaszellen erklärbar ist. Selbst dieser Umstand vermag den Fachmann im Hinblick darauf nicht zu überraschen, dass biologische Rezeptoren in der Regel chirale Rezeptoren sind. Entsprechendes gilt für die in den betreffenden Abbildungen dargestellten langanhaltend hohen Plasmaspiegel des unerwünschten (-)-Enantiomeren unter Berücksichtigung der häufig ebenfalls stereospezifischen, weil enzymatisch katalysierten Wirkstoffelimination über Leber bzw. Niere.

h) Bei dem gemessenen und dargestellten Effekt handelt es sich damit um nichts anderes als um Nebeneffekte des im Wesentlichen unwirksamen und deshalb unerwünschten Enantiomeren, die dem Fachmann bereits vor dem Zeitrang des Streitpatents von anderen Enantiomeren racemischer Gemische her bekannt waren und deswegen überhaupt Anlass geben für die Untersuchung der einzelnen Enantiomeren racemischer Gemische hinsichtlich ihrer Wirkung und Nebenwirkungen. Im Hinblick auf die spezielle Aufgabenstellung einer ausreichenden kurzen Wirkdauer sowie einer raschen Elimination des Wirkstoffs aus dem Blut (vgl. I.2.) ist anzunehmen, dass unter "ausreichend kurzer Wirkdauer und einer raschen Eliminierung des Wirkstoffs aus dem Blut" eine länger als 6 Stunden anhaltende Wirkung sowohl beim Tier als auch beim Menschen zu verstehen ist (vgl. Streitpatent S. 2 Z. 27-29, Z. 31), wobei aus dem Stand der Technik für die Verbindung des Anspruchs 6 der BM 5 auch nichts zu entnehmen ist, was dem widerspricht.

3. Nicht bestandsfähig sind auch die auf Patentanspruch 1 rückbezogenen Unteransprüche 2 bis 7. Denn um die anspruchsgemäß vorgesehene, für die Therapie des Diabetes mellitus notwendige Einzeldosis in einem Bereich von 0,25 bis 5,0 mg bzw. eine konkrete Einzeldosis von 0,5, 1,0 oder 2,0 mg aufzufinden (vgl. Ansprüche 4 bis 7), ist erfinderisches Zutun nicht erforderlich, zumal die BM 5 und die NIK 8 hierfür bereits einen Dosisbereich bzw. die Größenordnung vorgeben (vgl. BM 5 Sp. 13 Z. 40 bis 42; NIK 8 S. 8 Z. 7 bis 9).

Nicht erfinderisch ist auch die Applikation des S-(+)-Enantiomeren in einer Reinheit von mindestens ee = 95 oder von mindestens ee = 98 (vgl. Ansprüche 2 und 3), zumal mittels der in BM 5 angegebenen Arbeitsweisen eine Synthese bzw. Reinigung in der betreffenden Reinheitsstufe aus dem racemischen Gemisch ohne Weiteres durchzuführen ist, wie die Ausführungsbeispiele des Streitpatents zeigen, in denen genau diese üblichen Arbeitsweisen angewandt werden (vgl. BM 5 Anspr. 11 Sp. 39 Zeilen 25-30 i. V. m. Sp. 31 Beispiel 15).

4. Die Verwendung von S-(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure als Wirkstoff zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums beruht auch in der Ausbildung gemäß Hilfsantrag 1 oder 2 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, so dass das Streitpatent auch in einer dieser Fassungen nicht bestandsfähig ist.

a) Hinsichtlich des nach Hilfsantrag 1 verteidigten einzigen Patentanspruchs, der mit dem im Verlauf des Verfahrens mit Schriftsatz vom 27. Februar 2009 eingereichten geänderten einzigen Patentanspruch übereinstimmt, haben die Klägerinnen fehlende Deutlichkeit bzw. Klarheit, fehlende ursprüngliche Offenbarung sowie unzulässige Erweiterung gegenüber der erteilten Fassung der Patentansprüche geltend gemacht. Insbesondere sei vollkommen undeutlich, was genau in welcher Menge zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums verwendet werden soll, ob der Wirkstoff als solcher, ein Salz oder gar Tabletten in den benannten Einzeldosen. Darüber hinaus sei auch das bereits im erteilten Patentanspruch 1 enthaltene

Merkmal 3 vollkommen undeutlich, und es sei nicht verständlich, was an diesem Merkmal für die Ausführung der beanspruchten Erfindung wesentlich sein soll.

Ursprünglich nicht offenbart sei darüber hinaus auch die Verwendung als Tabletten zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums, die Verwendung eines Salzes in einer Einzeldosis von 0,5, 1,0 oder 2,0 mg und die Verwendung einer Einzeldosis von 0,5, 1,0 oder 2,0 mg als Tabletten. Schließlich betreffe der erteilte Patentanspruch 1 lediglich die Verwendung des Wirkstoffs zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums, das gegebenenfalls Tablettenform annehmen könne, und nicht die Verwendung des Wirkstoffs als Tabletten zur Herstellung eines Langzeitantidiabetikums, was eine Erweiterung darstelle.

Die zur Frage der Zulässigkeit vorgebrachten Mängel betreffen, mit Ausnahme der Einwände bezüglich des Merkmals 3, auch den Hilfsantrag 2.

b) Die Frage der Zulässigkeit kann nach Ansicht des Senats unerörtert bleiben, da es dem Gegenstand des Streitpatents auch in den gemäß Hilfsanträgen 1 und 2 verteidigten Fassungen jedenfalls aus den für den Hauptantrag geltenden und dort abgehandelten Gründen an der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit mangelt, wobei vollumfänglich auf die betreffenden Ausführungen zum Hauptantrag, insbesondere zu den Unteransprüchen 2 bis 7 der erteilten Fassung, verwiesen wird.

III.

Bei dieser Sachlage war auf die übrigen von den Klägerinnen eingeführten Druckschriften ebenso wenig einzugehen wie auf die weiteren von der Beklagten eingereichten Druckschriften und Erklärungen, aus denen sich keine Anhaltspunkte ergeben, die den Senat hätten zu einem anderen Ergebnis gelangen lassen können.

Ausschlaggebend und maßgeblich für die Beurteilung ist vielmehr, dass unter Berücksichtigung der Aufgabenstellung aufgrund des im Verfahren befindlichen vorveröffentlichten Standes der Standes keine andere Verbindung aus der Gruppe der Blutzucker senkenden Benzoessäurederivate derart im Blickfeld des Fachmanns lag wie die 2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]amino-carbonylmethyl]-benzoessäure und zwar in Form des S-(+)-Enantiomeren, und der Fachmann deshalb nicht umhin konnte, diese Verbindung hinsichtlich ihrer Blutzucker senkenden Wirkung weiteren präklinischen und klinischen Untersuchungen zu unterziehen.

Selbst wenn sich dabei ein zusätzlicher, über die bei Enantiomeren racemischer Gemische gewöhnlich zu beobachtenden Vorteile hinausgehender überraschender Effekt ergeben sollte, wofür, wie vorstehend unter den Punkten II.2 g und h ausgeführt, keine stichhaltigen Daten vorgelegt wurden, vermag dies die Patentfähigkeit nicht zu begründen (vgl. BGH GRUR 2003, 317 - Kosmetisches Sonnenschutzmittel).

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 Satz 2 1. Halbs. 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

Engels

Dr. Egerer

Zettler ist
an der
Unterschrift
aufgrund
Urlaubs
verhindert.

Dr. Lange

Engels