



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
8. Juli 2014

3 Ni 17/13 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 0 694 547

(DE 695 09 173)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 8. Juli 2014 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Schramm sowie der Richter Guth, Dipl.-Chem. Dr. Egerer, Dipl.-Chem. Dr. Wismeth und Dipl.-Chem. Dr. Freudenreich

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 694 547 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

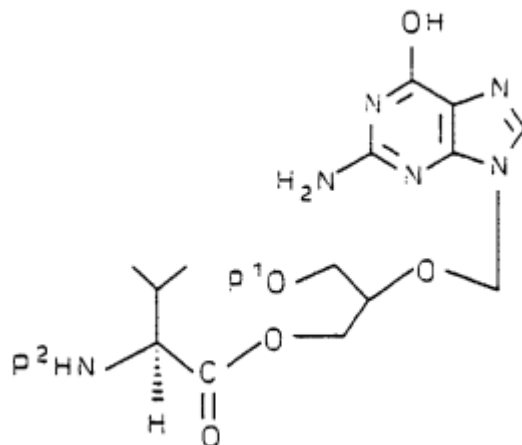
Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 19. Juli 1995 beim Europäischen Patentamt angemeldeten, die Priorität der US-Patentanmeldung 281893 vom 28. Juli 1994 in Anspruch nehmenden und u.a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland vor dem europäischen Patentamt in der regionalen Phase in der Amtssprache Englisch erteilten europäischen Patents EP 0 694 547 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung am 21. April 1999 veröffentlicht worden ist und das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 695 09 173 geführt wird. Das Streitpatent, das in vollem Umfang und hilfsweise eingeschränkt mit sechs Hilfsanträgen verteidigt wird, trägt die Bezeichnung „2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-

oxo-purin-9-yl)methoxy-1,3-propanediol derivatives“ und umfasst 18 Patentansprüche, die folgendermaßen lauten:

- „1. The compound 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the form of its (R)- or (S)-diastereomers, or in the form of mixtures of the two diastereomers.
2. The compound according to Claim 1 comprising said mixture containing equal amounts of its (R)- and (S)-diastereomers.
3. The compound according to Claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable salt is the hydrochloride or acetate.
4. A compound according to Claim 1 in crystalline form.
5. The compound of Claim 1 which is (R)-2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate and its pharmaceutically acceptable salts.
6. The compound of Claim 1 which is (S)-2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate and its pharmaceutically acceptable salts.
7. A compound according to Claim 5 or 6 wherein said salt is the hydrochloride.
8. A compound according to Claim 5 or 6 wherein said salt is the acetate.
9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 8 optionally including a pharmaceutically acceptable excipient or carrier material.
10. The pharmaceutical composition according to Claim 9 for intravenous administration.

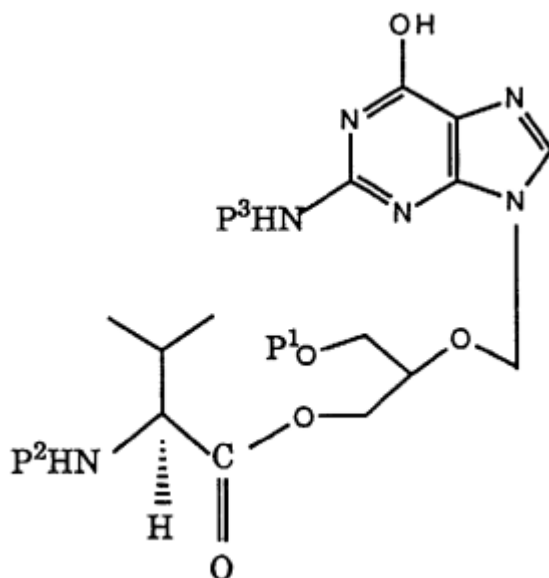
11. A compound of the formula



wherein P^1 is hydrogen or a hydroxy-protecting group and P^2 is an amino-protecting group.

12. A process for preparing the compound 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate or a pharmaceutically acceptable salt or diastereomers thereof which process comprises:

(a) removal of an amino- and/or hydroxy-protecting group from a compound with the formula



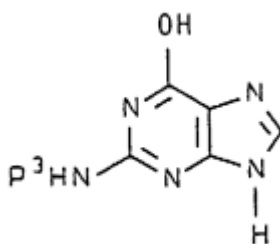
wherein:

P^1 is a hydroxy-protecting group or hydrogen, P^2 is an amino-protecting group, and P^3 is hydrogen or P^2 ; to afford the compound 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) conversion of the compound 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate into a pharmaceutically acceptable salt thereof; or

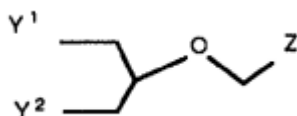
(c) esterification of 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-1,3-propanediol (ganciclovir) or a salt thereof, with an activated derivative of L-valine; or

(d) condensation of an optionally substituted guanine of the formula



optionally in persilylated form, wherein:

P^3 is hydrogen or an amino-protecting group, with an 2-substituted glycerol of the formula



wherein:

Y^1 and Y^2 independently are halo, C_{2-7} -acyloxy, C_{1-6} -alkyloxy, or aryl(lower)alkyloxy groups, and Z is a leaving group selected from C_{2-7} -acyloxy, methoxy, isopropoxy, benzyloxy, halo, mesyloxy or tosyloxy; optionally in the presence of a Lewis acid catalyst, to provide the compound 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl) methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate; or

- (e) partial hydrolysis of the bis ester 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-1,3-propanediyl bis (L-valinate) or a salt thereof to afford the monoester 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or
 - (f) diastereomeric separation of 2-(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinate into its (R) and (S) diastereomers.
13. The process of Claim 12, wherein the removal of amino- and hydroxy-protecting groups is carried out under acidic conditions.
 14. A compound as claimed in claims 1 to 8 as a therapeutically active agent.
 15. A compound as claimed in claims 1 to 8 as a therapeutically active agent for the treatment of antiviral and related diseases.
 16. The use of a compound as claimed in claim 11 for the preparation of a compound as claimed in claims 1 to 8.
 17. The use of a compound as claimed in claims 1 to 8 for the preparation of pharmaceutical compositions.

18. The use of a compound as claimed in claims 1 to 8 for the preparation of pharmaceutical compositions for the treatment of antiviral and related diseases.“

Die Klägerin, die das Patent in vollem Umfang angreift, stützt ihre Nichtigkeitsklage auf die Nichtigkeitsgründe der fehlenden Ausführbarkeit und der fehlenden Patentfähigkeit. Zur Stützung ihres Vorbringens nimmt sie u. a. Bezug auf folgende Druckschriften:

- NIK1** EP 0 694 547 B1
NIK2 DE 695 09 173 T2
NIK3 Prioritätsdokument US 281893
NIK4 Auszug aus DPMA-Patentregister
NIK5 The Merck Index Nr. 9907 (Valganciclovir), 9909 (Valine)
NIK6 EP 0 375 329 A2
NIK6a GB 8829571 (Prioritätsdokument zu NIK6)
NIK6b zur Patenterteilung von NIK6 vorgesehene Druckexemplar aus der Akte des Europäischen Patentamts
NIK6c Auszug aus dem Register des EPA betreffend EP 0 375 329
NIK7 Antiviral Chemistry & Chemotherapy 3 (1992) 157-164
NIK8 Can. J. Chem. 60 (1982) 3005-3010
NIK9 H. Korte, Methodicum Chemicum, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, Bd. 5, auszugsweise S. 564-565
NIK10 Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 6. Aufl. 1991, Seiten 637-638
NIK11 Korolkovas, Grundlagen der molekularen Pharmakologie, Thieme, Stuttgart, 1974, S. 88, 99-104
NIK12 von IMS Health erstelltes Datenblatt mit Umsatzzahlen von Valcyte®

Die Klägerin ist der Ansicht, der Gegenstand des Patentanspruchs 1 werde sowohl durch die NIK6 als auch durch NIK6a und NIK6b jeweils neuheitsschädlich vorweggenommen. Entsprechendes gelte für den Gegenstand der Patentansprüche 3, 9, 10, 12, 14, 15, 17 und 18.

Darüber hinaus habe die streitpatentgemäße Lösung – unter Berücksichtigung des zugrunde liegenden Problems eines dringenden Bedarfs an einer oralen Dosierungsform der vorbeschriebenen Verbindung Ganciclovir mit einer verbesserten Bioverfügbarkeit – für den Fachmann nahegelegen.

Insbesondere beruhe der Gegenstand des Patentanspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit gegenüber NIK6b i. V. m. dem Fachwissen, gegenüber NIK6 und NIK7, oder gegenüber NIK8 und NIK9. Entsprechendes gelte auch für die Gegenstände der weiteren Patentansprüche, so auch für das Zwischenprodukt des L-Valin-Monoesters von Ganciclovir in durch eine Aminoschutzgruppe geschützter Form gemäß Patentanspruch 11.

Sollte für den Fachmann – trotz fehlender experimenteller Angaben zur Diastereomeren-Trennung im Streitpatent – die Diastereomeren-Trennung mittels ihm geläufiger Routineverfahren zu bewerkstelligen sein, könnten die auf die (isolierten) Diastereomeren gerichteten Patentansprüche mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand haben. Sofern man die Lehre des Streitpatents dagegen als erfinderisch ansehe, sei diese – im Umkehrschluss – außerdem nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne.

Die Klägerin stellt den Antrag,

das europäische Patent 0 694 547 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen, hilfsweise mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung eines der Hilfsanträge 1 bis 6 gemäß Schriftsatz vom 21. Februar 2014 erhält.

Die jeweiligen Patentansprüche 1 der Hilfsanträge 1 bis 5 haben folgenden Wortlaut:

Hilfsantrag 1

„1. Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere.“

Hilfsantrag 2

„1. Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere, die gleiche Mengen der (R)- und (S)-Diastereomere enthalten.“

Hilfsantrag 3

„1. Verwendung der Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere als therapeutisch wirksames Mittel.“

Hilfsantrag 4

„1. Verwendung der Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere, die gleiche Mengen der

(R)- und (S)-Diastereomere enthalten, als therapeutisch wirksames Mittel.“

Hilfsantrag 5

„1. Verwendung der Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat Hydrochlorid in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere als therapeutisch wirksames Mittel.“

Die Patentansprüche gemäß Hilfsantrag 6 lauten:

„1. Verwendung der Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat Hydrochlorid in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere, die gleiche Mengen der (R)- und (S)-Diastereomere enthalten, als therapeutisch wirksames Mittel.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in kristalliner Form vorliegt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat Hydrochlorid in Form von Mischungen der (R)- und (S)-Diastereomere, die gleiche Mengen der (R)- und (S)-Diastereomere enthalten, gegebenenfalls mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff oder Trägermaterial.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3 für intravenöse Verabreichung.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-2 als therapeutisch wirksames Mittel zur Behandlung von viralen und damit verwandten Krankheiten.“

Die Beklagte stützt sich auf folgende Dokumente:

- NIB1** Akteneinsicht in EP 0375 329
 - NIB1a** Bescheidserwiderung vom 18. November 1993
 - NIB1b** geänderte Ansprüche eingegangen 23. November 1993
 - NIB1c** experimentelle Daten eingegangen 23. November 1993
 - NIB1c** Amtsbescheid vom 1. Dezember 1993
- NIB2** Statistische Analyse der Daten aus Beispiel 9 im Streitpatent
- NIB3** Beauchamp et al., Drugs of the Future 18(7) (1993) 619-628
- NIB4** Spezifikation von Valcyte[®]
- NIB5** Mitteilung EPA
- NIB6** eidesstattliche Versicherung von Dr. Maag sowie Anlagen
- NIB7** Valcyte[®] Nettoumsätze
- NIB8** Auszug aus Prüfungsverfahren NIK1
- NIB9** Laborjournal Dr. Maag, 1992

Sie tritt den Ausführungen der Klägerin in allen Punkten entgegen und ist insbesondere der Meinung, die vorveröffentlichten Entgegenhaltungen NIK6, NIK6a bis NIK6c könnten die Verbindung des Patentanspruchs 1 gemäß Streitpatent nicht neuheitsschädlich vorwegnehmen, da sich darin keine unmittelbare und eindeutige Offenbarung im Sinne der „Olanzapin-Entscheidung“ des Bundesgerichtshofs von Mono-L-Valin-Ganciclovir bzw. keine Lehre zu dessen Herstellung finde. Denn in NIK6 und NIK6b sei lediglich eine generische Struktur offenbart, die eine undurchschaubare Vielzahl verschiedener Verbindungen umfasse. Außerdem seien diese Dokumente im Zusammenhang mit den im Anmeldeverfahren nachgereichten Daten NIB1c zu sehen, die die sehr überraschenden Ergebnisse der erfindungsgemäßen Auswahl belegten.

Die von der Klägerin genannten Entgegenhaltungen gäben dem Fachmann keinen Anlass, um zur Lehre des Streitpatents zu gelangen, weder jeweils allein noch im Zusammenhang mit anderen Dokumenten betrachtet. Bei der statistisch belegten, im Sinne eines „glücklichen Griffs“ überraschenden besseren Bioverfügbarkeit von Mono-L-Valin-Ganciclovir handele es sich nicht um einen bloßen Bonus-Effekt. In Bezug auf NIK7 sei außerdem festzustellen, dass hier Acyclovir-Derivate beschrieben werden, deren einzige laterale Hydroxygruppe mit jeweils einer unterschiedlichen Aminosäure verestert wurde und bei denen sich die Frage nach Mono- oder Bisveresterung strukturell gar nicht stelle. Außerdem würden in der NIK7 Moleküle mit wesentlich schlechterer oraler Bioverfügbarkeit verwendet.

Der in der mündlichen Verhandlung vom Senat überreichte Artikel von Michael F. Powel et al., Chemical and Enzymatic Degradation of Ganciclovir Prodrugs: Enhanced Stability of the Diadamantoate Prodrug Under Acid Conditions, Pharmaceutical Research 8 (1991) 1418-1423, enthalte ebenfalls keinen Hinweis, dass als Prodrug verabreichte Monoester gegenüber Bisestern eine verbesserte orale Bioverfügbarkeit aufwiesen, insbesondere nicht in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze.

Im Übrigen lasse sich der Mono-Valin-Ester des Ganciclovirs ausgehend von der Lehre der NIK6 nicht, jedenfalls nicht ohne weiteres herstellen. Die Beklagte verweist diesbezüglich auf die eidesstattliche Versicherung des Herrn Dr. M..., einem der Erfinder des Streitpatents, sowie auf Versuchsberichte aus dessen Laborjournal (vgl. NIB6 nebst Anlagen).

Entscheidungsgründe

Die auf die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Patentfähigkeit und der mangelnden Ausführbarkeit (Art. II § 6 Abs. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 a) Abs. 1 lit. A) EPÜ und Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. b) EPÜ) gestützte Klage ist zulässig und erweist sich auch als begründet.

I.

1. Im Stand der Technik sind bereits zahlreiche Purin-Derivate mit antiviraler Aktivität beschrieben, darunter Acyclovir und Ganciclovir.

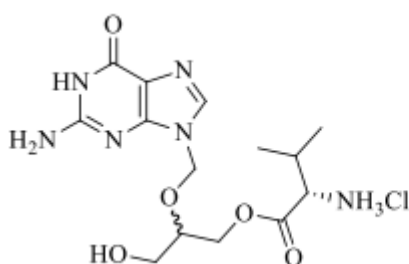
Die im Streitpatent als Stand der Technik genannte GB1523865 offenbart unter anderem eine Verbindung aus der Stoffklasse der Purin-Derivate mit dem internationalen Freinamen Acyclovir, die eine gute Aktivität gegen Herpesviren, beispielsweise Herpes-Simplex, aufweist und die bei topischer oder parenteraler Verabreichung sehr wirksam ist. Jedoch wird Acyclovir bei oraler Verabreichung nur mäßig absorbiert (vgl. NIK1 Abs. 3; NIK2 S. 1 Abs. 3).

Das im Streitpatent ebenfalls zum Stand der Technik genannte US-Patent 4,355,032 offenbart eine Verbindung mit dem internationalen Freinamen Ganciclovir, die äußerst wirksam ist gegenüber Viren der Herpesfamilie, beispielsweise gegen Herpes-Simplex und Cytomegalovirus. Allerdings hat auch Ganciclovir eine relativ geringe Absorptionsrate, wenn es oral verabreicht wird, und damit eine sehr eingeschränkte orale Bioverfügbarkeit. Bei oraler Verabreichung muss Ganciclovir deshalb in hohen Dosierungen verwendet werden. Aus diesem Grund erfolgt die Verabreichung im Allgemeinen über eine intravenöse Infusion, die wiederum den Nachteil mit sich bringt, dass sie für den Patienten sehr unangenehm ist und häufig die Dienstleistungen eines Arztes, einer Schwester oder von anderem Pflegepersonal erfordert. Ferner besteht ein gewisses Infektionsrisiko, das besonders bei Patienten mit eingeschränktem Immunsystem problematisch sein kann (vgl. NIK1 Abs. 4; NIK2 S. 1 bis 2, übergr. Abs.).

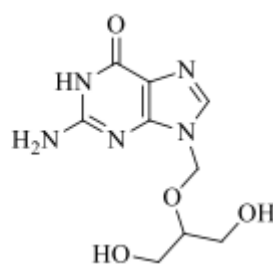
2. Ausgehend davon liegt dem Streitpatent die Aufgabe zugrunde, eine stabile Prodrug-Zubereitung von Ganciclovir mit verbesserter oraler Absorption und geringer Toxizität bereitzustellen.

Gelöst wird die Aufgabe durch die Verbindung 2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat, ihre Diastereomere, deren pharmazeutisch annehmbare Salze gemäß Patentanspruch 1 sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß Patentanspruch 9. Darüber hinaus werden Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindung beansprucht, wie auch Zwischenprodukte, bei denen Amino- bzw. Hydroxylgruppen geschützt sind. Schließlich werden Verwendungen der Verbindung als Arzneimittel und speziell als antiviraler Wirkstoff beansprucht.

3. Die in Patentanspruch 1 des Streitpatents bezeichnete Verbindung ist ein Prodrug-Ester aus dem Purinderivat Ganciclovir und der Aminosäure (S)-Valin (= L-Valin) und besser bekannt unter dem internationalen Freinamen (INN) „Valganciclovir“.

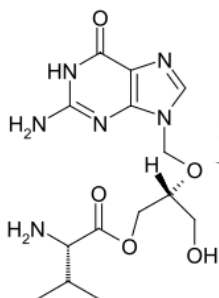


Valganciclovir-Hydrochlorid

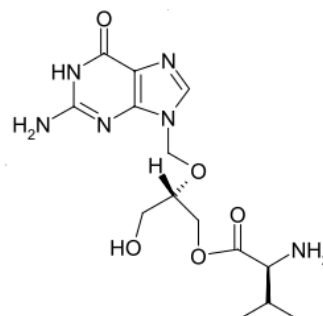


Ganciclovir

Bei der chemischen Synthese fällt Valganciclovir als Monoester in Form eines Gemisches seiner beiden Diastereomere an. Die Verabreichung als Wirkstoff des Medikaments „Valcyte®“ erfolgt in Form des Hydrochlorids seiner beiden Diastereomere, wobei das Verhältnis des (R,S)-Stereoisomeren zum (S,S)-Stereoisomeren im Bereich zwischen 45:55 bis 55:45 und somit im Bereich etwa äquimolarer Anteile liegt (vgl. NIB4).



R,S-Valganciclovir



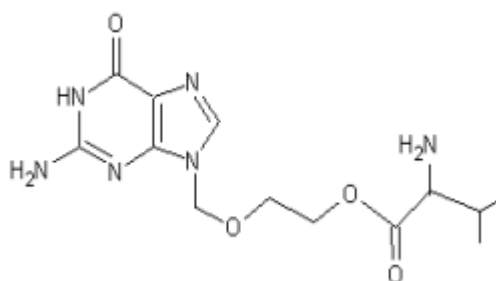
S,S-Valganciclovir

Bei der Bezeichnung der Stereoisomere in den Patentansprüchen des Streitpatents wird sowohl die R,S-Nomenklatur nach Cahn, Ingold und Prelog (CIP-Nomenklatur) als auch die D,L-Nomenklatur in der Fischer-Projektion verwendet. Zwecks Angabe der absoluten Konfiguration an den jeweiligen asymmetrischen Kohlenstoffatomen des Ganciclovir-Rests und des Valin-Rests werden vom Senat in diesem Urteil die Stereoisomere unter Anwendung der CIP-Nomenklatur einheitlich als R,S-Valganciclovir und S,S-Valganciclovir bezeichnet.

Bei Valganciclovir handelt es sich um einen Monoester, welcher durch Veresterung einer der beiden OH-Gruppen des Glycerylrests hergestellt wird. In der Folge erhält man am C-2 des Glycerylrests ein Chiralitätszentrum. Für die antivirale Wirkung ist die Konfiguration am C-2 des Glycerylrests des Prodrug-Esters Valganciclovir allerdings ohne Bedeutung, da dieses Chiralitätszentrum am C-2 des Ganciclovir nach enzymatischer Hydrolyse bzw. Abspaltung des Valin-Rests durch körpereigene Esterasen und Lipasen verloren geht.

Im Gegensatz zum Monoester Valganciclovir hat der durch Veresterung beider OH-Gruppen des Glycerylrests des Ganciclovir mit L-Valin (= S-Valin) ebenfalls herstellbare Diester (vgl. NIK6 Beisp. 5) am C-2 des Glycerylrests ein lediglich prochirales Zentrum, das beispielsweise katalysiert durch eine stereoselektive Esterase in das jeweilige chirale Zentrum eines der beiden Diastereomere bzw. des Diastereomergemisches des Valganciclovir umgewandelt werden kann.

Bei Acyclovir besteht dagegen wegen nur einer freien OH-Gruppe nicht die Möglichkeit der Ausbildung eines Diesters. Der aus dem Stand der Technik bereits bekannte Prodrug-(Mono)Ester des Acyclovir (Valacyclovir) weist lediglich das von der natürlichen Aminosäure L-Valin herrührende Chiralitätszentrum auf, das zwar für die Absorption und den Transport des Wirkstoffs notwendig ist, jedoch nach Hydrolyse des Valin-Rests durch die Katalyse körpereigener Esterasen, Lipasen und Proteasen im Acyclovir nicht mehr vorhanden ist (vgl. NIK7, z. B. Summary).



S-Valacyclovir

Die Herstellung von Aminosäureestern antiviraler Purinderivate geht beispielsweise aus NIK6 (vgl. Beisp. 3 bis 6) oder aus NIK7 (vgl. S. 159 „Chemistry“ i. V. m. S. 158 Fig. 1) hervor und folgt – ebenso wie die Herstellung im Streitpatent – im Wesentlichen den üblichen Arbeitsweisen der als Namensreaktion bekannten Steglich-Veresterung.

Aus der in der mündlichen Verhandlung seitens des Senats eingeführten Druckschrift Pharmaceutical Research 8 (1991) 1418-1423, die gegenüber dem Streitpatent vorveröffentlicht ist und von Autoren aus dem Hause der Rechtsvorgängerin der Patentinhaberin verfasst wurde, geht unter anderem auch die Eignung von Monoestern des Ganciclovir als Prodrugs hervor (vgl. a. a. O. S. 1420 li. Sp. le. Abs. Ziffer (ii) i. V. m. S. 1422 re. Sp. Mitte Z. 16 von unten ff.).

4. Zuständiger Fachmann ist vorliegend ein promovierter Chemiker oder Pharmazeut, der mit der Herstellung und Entwicklung von Arzneimittelwirkstoffen befasst und vertraut ist und besondere Kenntnisse auf den Gebieten der Stereo-

chemie und der Prodrugs von Wirkstoffen aufweist, ggf. in einem Team, dem auch ein pharmazeutisch forschender Mediziner angehört.

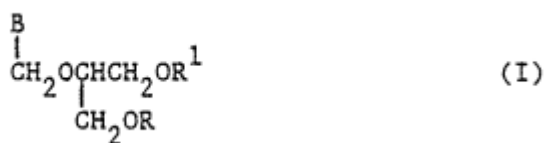
II.

Die Gegenstände des Streitpatents in der Fassung des Hauptantrags sowie in Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 6 sind durch die Druckschriften NIK6 sowie NIK6a oder NIK6b bereits neuheitsschädlich vorweggenommen. Sofern die Gegenstände der verteidigten Fassungen des Streitpatents noch als neu zu bewerten sind, beruhen sie gegenüber dem Stand der Technik jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

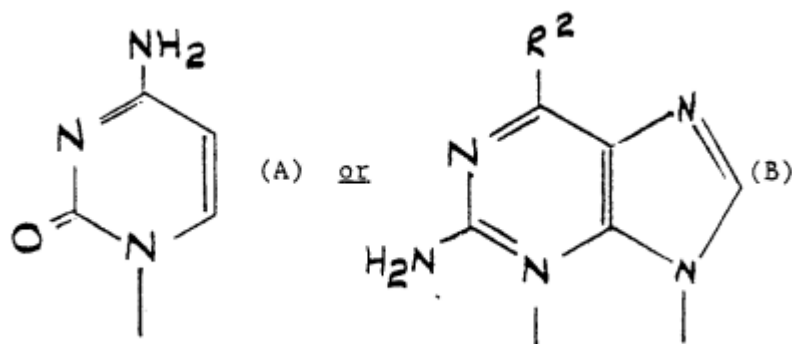
1. Das Streitpatent umfasst in der gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag verteidigten erteilten Fassung die aus Ganciclovir und L-Valin gebildeten diastereomeren Ester (R)-2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat (R,S-Valganciclovir) und (S)-2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat (S,S-Valganciclovir) als Einzelverbindungen sowie in Form ihrer Gemische, deren pharmazeutisch annehmbare Salze, insbesondere Hydrochlorid oder Acetat, auch in kristalliner Form (vgl. NIK1 Anspr. 1 i. V. m. Anspr. 2 bis 8).

2-(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-purin-9-yl)methoxy-3-hydroxy-1-propanyl-L-valinat (Valganciclovir) mangelt es in Form der Gemische seiner Diastereomere bereits an der erforderlichen Neuheit, wie nachfolgend im Einzelnen dargelegt.

a) In der vorveröffentlichten Druckschrift NIK6 sind antivirale Pyrimidin- und Purinderivate einschließlich deren physiologisch annehmbaren Salze durch nachstehende Formel



beschrieben, worin die Reste R und R¹ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und einer über ihre Acylgruppe gebundenen Aminosäure unter der Voraussetzung ausgewählt sind, dass wenigstens einer der Reste R und R¹ eine über ihre Acylgruppe gebundene Aminosäure ist, und B eine Gruppe der Formel



(A) oder (B) bedeutet, in der R² für eine C₁-C₆-geradkettige, eine C₃-C₆-verzweigt-kettige oder eine C₃-C₆-cyclische Alkox. NIK6 S. 12 Anspr. 1 i. V. m. S. 2 Z. 21 bis 48).

Bereits aus dem Passus „...wherein R and R¹ are independently selected from a hydrogen atom and an amino acid acyl residue providing at least one of R and R¹ represents an amino acid acyl residue...“ (vgl. NIK6 S. 2 Z. 30 bis 31) ergeben sich als oral zu verabreichende Prodrugs alternativ zu den Diestern mit Aminosäuren ausschließlich die Monoester mit Aminosäuren. Denn dieser Passus sagt nichts anderes aus, als dass in der Formel (I) entweder einer der Reste R und R¹ für Wasserstoff und der andere Rest für Aminoacyl steht (Monoester) oder beide Reste R und R¹ für Aminoacyl stehen (Diester).

Als besonders bevorzugt genannt sind die Aminosäureester des Cytosin und des Ganciclovir und zwar wegen ihrer im Vergleich zu den unveresterten Stammverbindungen besonders verbesserten Bioverfügbarkeit, wobei als Aminosäurereste insbesondere Glycin, Alanin, Valin und Isoleucin, mit Ausnahme von achiralem Glycin jeweils in ihrer L-Form, sowohl als Monoester als auch als Diester hervorgehoben sind (vgl. NIK6 S. 2 Z. 54 bis S. 3 Z. 7). Dadurch wird ein Kollektiv von insgesamt 16 Verbindungen, jede mit dem Potential eines antiviralen Prodrug-Wirkstoffs, in das Blickfeld des fachkundigen Lesers gerückt, darunter sowohl der Diester als auch der Monoester aus L-Valin und Ganciclovir.

Aus diesem besonders bevorzugten Kollektiv sind in den Ausführungsbeispielen 1 bis 6 die Diester 2-[(4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyrimidinyl)methoxy]-1,3-propandiyl bis(L-Isoleucinat) und 2-[(4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyrimidinyl)methoxy]-1,3-propandiyl bis(L-valinat) und damit zwei Verbindungen mit Cytosinyl als Rest B und den Aminosäureresten L-Isoleucin, L-Valin (Beisp 1 und 2) sowie die Diester 2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]-1,3-propandiyl bis(L-Isoleucinat), 2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]-1,3-propandiyl bis(2-Aminoacetat), 2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]-1,3-propandiyl bis(L-Valinat), 2-[(2-Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]-1,3-propandiyl bis(L-Alaninat) und damit vier Derivate des Ganciclovir und den Aminosäureresten L-Isoleucin, Glycin, L-Valin, L-Alanin (Beisp 3 bis 6), also insgesamt sechs Diester hergestellt worden (vgl. NIK6 S. 6 bis S. 9).

Aus dem Ausführungsbeispiel 6 geht hervor, dass der Bis-Alanin-Ester des Ganciclovir nach der Aufarbeitung aus der Reaktionsmischung der letzten Synthesestufe im Gemisch mit etwa 10 % des Mono-Alanin-Esters des Ganciclovir anfällt (vgl. NIK6 S. 9 Z. 32 bis 39). Die Ausführungsbeispiele 1 bis 5 geben dagegen keine Auskunft darüber, ob und gegebenenfalls in welchen Anteilen auch ein betreffender Monoester im Gemisch mit dem Diester gebildet wird.

Dass als Syntheseprodukt des Ausführungsbeispiels 5 lediglich der Diester Ganciclovir-bis(L-valinat) identifiziert ist (vgl. NIK6 S. 8 Z. 31 bis S. 9 Z. 5), steht aber

einer neuheitsschädlichen Vorwegnahme auch des Monoesters Ganciclovir-mono-L-valinat durch die oben dargelegte besonders bevorzugte Lehre der NIK6 nicht entgegen.

Denn eine nacharbeitbare Offenbarung der Monoester aus dem besonders bevorzugten, aus insgesamt 16 Verbindungen bestehenden Kollektiv der NIK6 ist nicht von einer Beschreibung anhand konkreter Arbeitsvorschriften in Form von Herstellungsbeispielen abhängig. Vielmehr genügt bereits deren Zugänglichkeit bzw. Herstellbarkeit auf fachüblichem Weg, ohne dass es hierfür erfinderischen Zutuns bedarf (vgl. BGH GRUR 78, 696 – α -Aminobenzylpenicillin; BGH GRUR 88, 447 – Fluoran). Dieses Erfordernis ist nicht nur für den Alanin-Monoester des Ganciclovir gemäß Ausführungsbeispiel 6 der NIK6, sondern auch für die übrigen drei Monoester des Ganciclovir, darunter der Valin-Monoester, aus dem Kollektiv der 16 besonders bevorzugten Verbindungen gegeben. Denn die Veresterung von Ganciclovir mit den betreffenden Aminosäuren verläuft, ebenso wie üblicherweise die Veresterung von Dihydroxyverbindungen, primär stets über die Stufe der Monoester, aus denen sich in einer Folgereaktion auch die Diester bilden.

Die Veresterung in der NIK6 bedient sich fachüblicher Synthesewege und Arbeitsweisen (vgl. NIK6 S. 5 Z. 19 bis S. 6 Z. 4), wobei insbesondere die Reaktion handelsüblicher, an der Aminogruppe geschützter Aminosäuren, z. B. durch die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (N-BOC bzw. N-Cbz), in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und einer Base wie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und damit im Wesentlichen die gleiche Arbeitsweise wie im Streitpatent als bevorzugt herausgestellt ist (vgl. NIK6 S. 5 Z. 38 bis 51 i. V. m. Beisp. 1 bis 6 mit NIK1). Es versteht sich von selbst, dass beispielsweise über das Verhältnis der Edukte der Anteil des Monoesters im Reaktionsprodukt erhöht bzw. der Anteil des Diesters im Reaktionsprodukt erniedrigt werden kann.

Die Isolierung eines Monoesters aus seinem Gemisch mit dem Diester ist nicht zuletzt wegen des zusätzlichen Ladungsunterschieds bei Aminosäureestern mit-

tels üblicher Arbeitsweisen ohne weiteres möglich und bedarf keiner Beschreibung.

Eine Beschreibung der Herstellung der Monoester anhand speziell darauf ausgerichteter Herstellungsbeispiele ist deshalb in der NIK6 nicht erforderlich.

Da dem Fachmann in NIK6 alle notwendigen Angaben bezüglich Reaktionsführung und Reagenzien zur Synthese der beanspruchten Verbindungen vermittelt werden, bestehen keine Zweifel an der Ausführbarkeit der Lehre der NIK6 zur Herstellung sämtlicher Monoester.

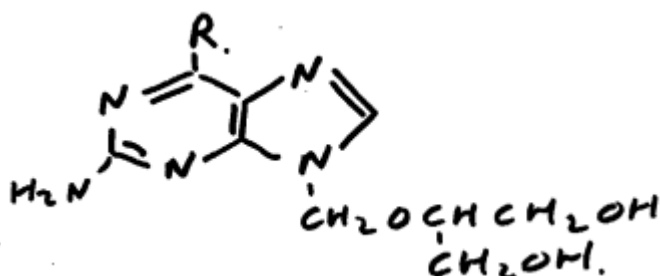
Ohne Belang für die Neuheitsbewertung des Gegenstands des Patentanspruchs 1 nach Hauptantrag ist der genaue Anteil der beiden Diastereomere in dem Reaktionsgemisch der Veresterung. Denn bei nicht stereoselektiv geführter Synthese, wie in dem Streitpatent und in der NIK6, fallen beide Diastereomere des Monoesters Ganciclovir-mono-L-valinat als Gemisch in etwa äquimolaren Anteilen an und sind mittels üblicher Arbeitsweisen isolierbar.

Das als Gemisch seiner beiden diastereomeren Formen anfallende Ganciclovir-mono-L-valinat (Valganciclovir) ist deshalb durch die Lehre der NIK6 vorbeschrieben. Patentanspruch 1 nach Hauptantrag, der Valganciclovir unter anderem als Gemisch seiner beiden Diastereomere umfasst, hat deshalb mangels Neuheit keinen Bestand.

b) Auch die Druckschrift NIK6a steht dem Gegenstand des Patentanspruchs 1 nach Hauptantrag neuheitsschädlich entgegen. NIK6a ist das Prioritätsdokument zu NIK6, wurde im Januar 1990 als Prioritätsbeleg zur europäischen Akte betreffend NIK6 eingereicht und stand damit bereits geraume Zeit vor dem Zeitrang des Streitpatents der Öffentlichkeit uneingeschränkt zur Einsichtnahme zur Verfügung. NIK6a ist deshalb als vorveröffentlichte Druckschrift zu werten (vgl. Schulte, Patentgesetz, 9. Aufl., § 3 Rn. 43, 45 b), c); Busse, Patentgesetz, 7. Aufl., § 3 Rn. 29, 41).

In der Prioritätsschrift NIK6a sind Prodrug-Ester lediglich eines kleinen Teilkollektivs der vorstehend unter Punkt II.1a durch den Formelteil (B) wiedergegebenen Purinderivate der NIK6 beschrieben.

Im Einzelnen beschreibt NIK6a Aminosäureester der Formel



mit R gleich Hydroxy oder Amino oder Wasserstoff, und deren physiologisch annehmbare Salze, wobei die Aminosäureester des Ganciclovir besonders bevorzugt und daraus wiederum sowohl die Mono- als auch die Diester mit Glycin, Alanin, Valin oder Isoleucin als bevorzugt genannt sind (vgl. NIK6a S. 1 Ie. Abs. bis S. 2 Abs. 2). Damit enthält das besonders bevorzugte Kollektiv der NIK6a nurmehr 8 Verbindungen, wenn die betreffenden Aminosäuren in der natürlich vorkommenden und deshalb leicht verfügbaren L-Form eingesetzt werden. Der bevorzugte Einsatz der Aminosäuren in der L-Form stützt sich zudem auf die Ausführungsbeispiele 1 bis 4 der NIK6a, die den Ausführungsbeispielen 3 bis 6 der NIK6 entsprechen und in denen, mit Ausnahme des achiralen Glycin, ausnahmslos L-Aminosäuren zum Einsatz gelangen.

Das bei fachüblicher Synthese als Gemisch seiner beiden diastereomeren Formen anfallende Ganciclovir-mono-L-valinat (Valganciclovir) ist deshalb auch durch die Lehre der NIK6a vorbeschrieben.

c) Vorbeschrieben ist Valganciclovir des Weiteren durch das aus der Amtsakte des Europäischen Patentamts der Öffentlichkeit durch Akteneinsicht vor dem Zeitrang des Streitpatents zur Verfügung stehende Druckexemplar NIK6b. In der Fassung seines Druckexemplars ist die Lehre der NIK6 deutlich eingeschränkt worden

und konzentriert sich auf Mono- und Diester des L-Valin mit Cytosin-9-methylenoxy-1,3-propandiol und mit Ganciclovir und damit auf ein besonders bevorzugtes Kollektiv von nurmehr 4 Verbindungen (vgl. NIK6b S. 1 Ie. Abs. bis S. 3 Abs. 2).

Patentanspruch 1 nach Hauptantrag, der Valganciclovir unter anderem als Gemisch seiner beiden Diastereomere umfasst, hat deshalb auch mangels Neuheit gegenüber NIK6b keinen Bestand, wobei vollumfänglich auf die Ausführungen unter Punkt II.1a verwiesen wird.

d) Der Ansicht der Beklagten, einer Auswahl des Ganciclovir-mono-L-valinat aus den Markush-Formeln bzw. den Stoffkollektiven der NIK6, NIK6a und NIK6b begründe die Neuheit, kann sich der Senat nicht anschließen.

Ob der Auswahl einer Einzelverbindung oder eines Teilkollektivs aus einem vorbeschriebenen Stoffkollektiv die erforderliche Neuheit zuerkannt werden kann, hängt von der Qualität der das vorbeschriebene Stoffkollektiv betreffenden technischen Lehre ab. Die Patentliteratur beschreibt Stoffkollektive regelmäßig durch mehr oder weniger übersichtlich gehaltene Markush-Formeln, aus denen die spätere Auswahl einzelner Verbindungen oder Verbindungsgruppen unter dem Kriterium der Neuheit möglich ist (vgl. BGH GRUR 2000, 296 – Schmierfettzusammensetzung; BGH GRUR 2009, 382 – Olanzapin).

Der vorliegende Streitgegenstand weist zur Konstellation im Fall „Olanzapin“ zwar insbesondere insoweit Ähnlichkeiten auf, als das bevorzugt offenbarte Stoffkollektiv der NIK6 – ebenso wie das bevorzugte Kollektiv der maßgeblichen Entgeghaltung im Fall „Olanzapin“ – aus 16 Verbindungen besteht. Der maßgebliche Unterschied liegt jedoch darin, dass Ganciclovir-mono-L-valinat in der Beschreibung von NIK6 – anders als Olanzapin in der maßgeblichen Druckschrift von BGH-Olanzapin – nicht nur als Wirkstoff zur antiviralen Therapie ohne Weiteres zu identifizieren ist (vgl. NIK6 S. 2 Z. 54 bis S. 3 Z. 7), sondern sich im Zuge der in der NIK6 beschriebenen Herstellung des Ganciclovir-di-L-valinat auch in situ tatsächlich bildet (vgl. NIK6 Beisp. 5). Der fachkundige Leser erkennt dies bereits

aufgrund seines chemischen Grundwissens betreffend die Veresterung von Diolen, spätestens aber bei Berücksichtigung des Gesamtoffenbarungsgehalts der NIK6 und dem experimentellen Nachweis des Monoesters als Nebenprodukt der Synthese des Ganciclovir-di-L-alaninat (vgl. NIK6 Beisp. 6 i. V. m. Beisp. 5).

Ganciclovir-mono-L-valinat ist erst recht in dem Druckexemplar NIK6b der NIK6 zu identifizieren, in dem nurmehr Ganciclovir-di-L-valinat und Ganciclovir-mono-L-valinat als Prodrug-Ester zur Verabreichung des antiviralen Wirkstoffs Ganciclovir zur Auswahl stehen.

Dem Vorbringen der Beklagten, die Druckschriften NIK6a und NIK6b seien nicht dem vorveröffentlichten Stand der Technik zuzurechnen, kann nicht gefolgt werden. Die Bewertung des Prioritätsdokuments NIK6a und auch des Druckexemplars NIK6b als vorveröffentlichter Stand der Technik steht im Einklang mit der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs (vgl. z. B. BGH GRUR 98, 382 – Schere) und mit der Entscheidungspraxis des Europäischen Patentamts (vgl. z. B. T 0834/09 Public availability/HYDRO-QUEBEC; vgl. auch Schulte a. a. O. § 3 Rn. 43, 45; Busse a. a. O. § 3 Rn. 29, 41).

Eine andere Bewertung der Neuheit ergibt sich auch nicht aus der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs und der Entscheidungspraxis des Europäischen Patentamts betreffend die Auswahl eines der Enantiomere aus der bereits bekannten Mischung beider Enantiomere (vgl. BGH GRUR 2010, 123 – Escitalopram; EPA z. B. T 296/87 Enantiomere/HOECHST; T 12/81 Diastereomere/BAYER). Denn Mischungen der beiden Diastereomere sind zum einen Gegenstand des Streitpatents gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag und zum anderen ist Ganciclovir-mono-L-valinat – anders als die Isolierung eines Enantiomers aus dem racemischen Stoffgemisch im Fall BGH-Escitalopram – auf konventionelle und einfache Weise und damit ohne Weiteres von dem Ganciclovir-di-L-valinat zu trennen.

Nicht gefolgt werden kann auch dem Einwand der Beklagten, die Herstellung des Ganciclovir-mono-L-valinat sei aufgrund der Lehren der NIK6, NIK6a oder NIK6b nicht möglich. Die Herstellung der Prodrug-Ester der NIK6 bedient sich konventioneller Synthesen und Arbeitsweisen (vgl. NIK6 S. 5 Z. 19 bis S. 6 Z. 5 und nachfolgende Beisp. 1 bis 6), wozu selbstverständlich auch das organisch-präparative Grundwissen des Fachmanns über den Ablauf der Veresterung einer Dihydroxyverbindung bzw. eines Diols über den sich intermediär auf dem Weg zum Diester bildenden und ohne Weiteres isolierbaren Monoester gehört. Soweit aus der Streitpatentschrift ein über den Stand der Technik hinausgehendes spezielles und gegebenenfalls vorteilhaftes Herstellungsverfahren unter Einführung einer Schutzgruppe an einer der beiden Hydroxygruppe des Ganciclovir hervorgeht, ist dies lediglich optionaler Gegenstand der Patentansprüche 11 und 12 nach Hauptantrag, die wegen der ebenfalls umfassten Alternative einer auch ungeschützten Hydroxygruppe mangels erfinderischer Tätigkeit nicht gewährbar sind.

Auch die eidesstattliche Versicherung NIB6 nebst den Auszügen NIB9 aus dem Laborjournal eines der Erfinder des Streitpatents führen zu keiner anderen Bewertung. Denn die in NIB9 offenbar zum Zweck einer Nacharbeitung von Ausführungsbeispielen der NIK6 durchgeführten Versuche sind bereits wegen der dort angewandten unüblich langen Reaktionszeit nicht mit dem Stand der Technik vergleichbar und deshalb zur Aufklärung des Sachverhalts betreffend die Herstellbarkeit des Monoesters ungeeignet. Es versteht sich von selbst, dass die Bildung des Monoesters unvermeidbar und auch dessen Isolierung und Abtrennung von dem sich bildenden Diester ohne weiteres möglich ist (vgl. dazu auch das Streitpatent NIK1 S. 16 [0098]. Fragen der Reaktionsausbeute und andere wirtschaftliche Überlegungen wie Art der Schutzgruppen, Preis der jeweiligen Edukte und Toxizität eventueller Nebenprodukte sind allenfalls für die patentrechtliche Bewertung eines diesbezüglichen speziellen Verfahrensanspruchs, gegebenenfalls spezieller Zwischenprodukte, nicht aber für die patentrechtliche Bewertung des Stoff- oder Verwendungsanspruchs betreffend Endprodukte von Belang.

2. Unabhängig von der Neuheitsbewertung beruht der Gegenstand des Patentanspruchs 1 nach Hauptantrag ausgehend von der Lehre der NIK6, NIK6a oder NIK6b jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Der vor die Aufgabe gestellte Fachmann, eine stabile Prodrug-Zubereitung von Ganciclovir mit verbesserter oraler Absorption und geringer Toxizität bereitzustellen, entnimmt aus der vorveröffentlichten NIK6 die Lehre, dass Aminosäureester bereits bekannter antiviraler Pyrimidin- und Purinnucleosidanaloga eine überraschend vorteilhafte orale Bioverfügbarkeit besitzen. Er wird deshalb insbesondere die dabei als besonders vorteilhaft herausgestellten Ester des Ganciclovir und des Cytosin-1-yl-methylenoxy-1,3-dihydroxypropans mit Glycin, L-Alanin, L-Isoleucin und L-Valin unter die Lupe nehmen, und zwar sowohl die jeweiligen Diester als auch die jeweiligen Monoester (vgl. NIK6 S. 2 Z. 54 bis S. 3 Z. 7).

In Kenntnis der Untersuchungen von Aminosäureestern des antiviralen Purin-Analogons Acyclovir (vgl. z. B. NIK7) wird der Fachmann bei der Bewertung der Lehre der NIK6 seinen Blick vor allem auf die Ester des antiviralen Purin-Analogons Ganciclovir mit L-Valin richten. Denn ihm ist bekannt, dass die vorteilhafte Eignung des L-Valin als Aminosäure durch die effiziente enzymatische in-vivo Hydrolyse bei guter (chemischer) Hydrolysestabilität bedingt ist und auf einem durch diese Aminosäure bedingten stereoselektiven Transportmechanismus beruhen könnte (vgl. NIK7 Summary i. V. m. S. 160 li. Sp. vorle. bzw. le. Abs. bis re. Sp. vorl. Abs. 2). Dabei wird er nicht nur den Diester des Ganciclovir mit L-Valin, sondern auch den Monoester Valganciclovir auf eine entsprechende Eignung hin untersuchen. Wegen der ausführlichen Vorgaben der NIK7 bedarf es hierzu keines erfinderischen Zutuns bei der experimentellen Ausführung bzw. Umsetzung. Die in-vitro und in-vivo Ergebnisse und daraus eine Präferenz für den Monoester Valganciclovir ergeben sich aus diesen Untersuchungen dann zwangsläufig.

Sofern die Beklagte vorbringt, für den Fachmann habe es weder aus der NIK6 allein noch in deren Zusammenschau mit der NIK7 einen Anlass gegeben, einen

Monoester des Ganciclovir zur Verabreichung als Prodrug in Betracht zu ziehen, geht dies an der Realität unmittelbar vor dem Prioritätstag des Streitpatents vorbei.

Denn aus der NIK6 ist allenfalls eine Präferenz für die Herstellung der Diester, jedoch keine Präferenz für Diester oder für Monoester hinsichtlich der Bereitstellung antiviraler Mittel und diesbezüglicher pharmazeutischer Zusammensetzungen zu entnehmen. Vielmehr beziehen sich die Beispiele zur pharmazeutischen Formulierung auf jedwede erfindungsgemäße Verbindung, dabei insbesondere auf die als besonders bevorzugt identifizierten 16 Verbindungen, und schließen damit auch die Monoester als Prodrugs ein (vgl. NIK6 S. 9 Z. 40 ff.). Dies gilt erst recht für die Lehre der NIK6b, nach der nurmehr Ganciclovir-di-L-valinat und Ganciclovir-mono-L-valinat als Prodrug-Ester zur Verabreichung des antiviralen Wirkstoffs Ganciclovir zur Auswahl stehen.

Nichts anderes ergibt sich aus der auf Mitarbeiter der Rechtsvorgängerin der Beklagten zurückgehenden und in der mündlichen eingeführten vorveröffentlichten Druckschrift Pharmaceutical Research 8 (1991) 1418 – 1423, die seitens des Senats zur Überprüfung der schriftsätzlich vorgebrachten Einwände der Beklagten, insbesondere dem Einwand, dass der Fachmann keine Monoester in Betracht gezogen hätte, ermittelt wurde. Demnach sind auch Monoester, die sich ohnehin in vitro und in vivo aus den Diestern bilden, selbst Prodrugs des Ganciclovir (vgl. a. a. O. S. 1420 li. Sp. le. Abs. Ziffer (ii)) und können sogar höhere orale Bioverfügbarkeit als die Diester aufweisen (vgl. a. a. O. S. 1422 re. Sp. Mitte Z. 16 von unten bis S. 1423 li. Sp. Z. 3), so dass dadurch Monoester des Ganciclovir bevorzugt ins Blickfeld des Fachmanns gerückt werden und dem Fachmann aller Anlass auch zu deren Untersuchung gegeben wird (vgl. BGH GRUR - Fischbissanzeiger).

3. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen in Anbetracht der insgesamt 6 Hilfsanträge keiner weiteren, isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag und auch die Hilfsanträge als jeweils geschlossene Anspruchssätze versteht und das Streitpa-

tent in der gewählten Reihenfolge der Hilfsanträge verteidigt (vgl. BGH GRUR 2007, 862, 864 – Informationsübermittlungsverfahren II; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

4. Der Gegenstand des Streitpatents hat auch in den Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 6 mangels Neuheit oder mangels erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand.

a) Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 hat Valganciclovir in Form von Mischungen seiner beiden R,S- und S,S-Diastereomere in beliebigen Anteilen zum Gegenstand, so dass auch diesem Antrag mangels Neuheit oder mangels erfinderischer Tätigkeit nicht stattgegeben werden kann, wobei vollumfänglich auf die Ausführungen unter Punkt II.1a-d sowie 2 verwiesen wird.

Aus den gleichen Gründen ist auch Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 nicht gewährbar, der nurmehr ausschließlich Mischungen der beiden R,S- und S,S-Diastereomere in gleichen Mengenanteilen zum Gegenstand hat. Denn die Umsetzung von N-BOC-geschützter L-Aminosäure, speziell N-BOC-Valin, und Ganciclovir in Gegenwart von DCC und DMAP entsprechend den Bedingungen des Standes der Technik (vgl. NIK6 Beisp. 3 bis 6) verläuft nicht stereoselektiv und die beiden Diastereomere des Monoesters fallen in etwa äquimolar gleichen Anteilen im Gemisch an.

b) Die Patentansprüche 1 in der Fassung der Hilfsanträge 3 oder 4, die auf die Verwendung der Stoffe gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 oder 2 gerichtet sind, haben unter Berücksichtigung der Ausführungen unter den vorstehenden Punkten II.1 a-d sowie 2 ebenfalls keinen Bestand. Die Verwendung des aus NIK6, NIK6a und NIK6b bekannten Valganciclovir in Form von gegebenenfalls äquimolaren Gemischen seiner beiden R,S- und S,S-Diastereomere als therapeutisch wirksames Mittel ist bereits nicht neu. Falls die Verwendung aber als neu zu bewerten wäre, beruht sie jedenfalls demgegenüber unter Berücksichtigung des übrigen Standes der Technik (vgl. insbes. NIK7 und Pharmaceutical Research 8

(1991) 1418 bis 1423) nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Denn die in der Streitpatentschrift dargestellten in-vitro und in-vivo Effekte gegenüber Diestern und Monoestern mit anderen Aminosäuren (vgl. auch NIB2) vermögen eine erfinderische Tätigkeit nicht zu begründen, da sie sich bei entsprechend NIK7 durchgeführten, fachüblichen experimentellen Untersuchungen ohne erfinderisches Zutun von selbst einstellen.

c) Die Bereitstellung von Valganciclovir als Gemisch seiner beiden Diastereomeren in Form des Hydrochlorid-Salzes und davon ausgehend dessen Applikation als therapeutisches Mittel gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 5 beruht zumindest nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Denn bereits in der NIK6 werden bevorzugt Säureadditionssalze zur Applikation der dort beschriebenen Prodrug-Ester vorgeschlagen, darunter die dem Fachmann ohnehin als pharmazeutisch annehmbar bekannten Salze mit Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Maleinsäure und Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure oder Essigsäure (vgl. NIK6 S. 3 Z. 8 bis 10). Da die Entfernung der N-BOC-Schutzgruppe an der veresterten Aminosäure üblicherweise mit Palladium in Salzsäure oder in Eisessig erfolgt, fallen die entschützten Veresterungsprodukte ohnehin primär in Form von Säureadditionssalzen mit der dabei eingesetzten Säure an (vgl. NIK6 S. 5 Z. 52 bis S. 6 Z1 i. V. m. Beisp. 1 bis 6; NIK7 S. 162 li. Sp Method A), so dass auch deswegen sowohl das Hydrochlorid als auch das Acetat im Blickfeld des Fachmanns lagen.

d) Auch die Verwendung des Hydrochlorid-Salzes von Valganiciclovir in Form äquimolarer Mischungen seiner beiden R,S- und S,S-Diastereomere gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 6 beruht unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Punkt II.2 sowie 4c, auf die vollumfänglich verwiesen wird, jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Nicht erfinderisch ist auch die Bereitstellung solcher Salze in kristalliner Form, weil es sich dabei um eine fachübliche galenische Bereitstellungsform handelt, so dass auch Patentanspruch 2 nach Hilfsantrag 6 keinen Bestand hat.

Entsprechendes gilt für die Verwendung der Stoffe aus den Patentansprüchen 1 oder 2 als therapeutisch wirksames Mittel zur Behandlung von viralen und damit verwandten Krankheiten gemäß Patentanspruch 5 ebenso wie für die Patentansprüche 3 und 4, da die Verwendung dieser Stoffe zur antiviralen Therapie und die Bereitstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend Gemische der beiden Diastereomeren des Valganciclovir zur antiviralen Therapie durch keine gegenüber der NIK6, NIK6a, NIK6b oder NIK7 die erfinderische Tätigkeit begründenden zusätzlichen Merkmale gekennzeichnet sind.

e) Ergänzend ist zu den mit Ausnahme der erteilten Fassung (vgl. Hauptantrag Anspr. 5 bis 8) in keinem der Hilfsanträge in einem Unteranspruch gesondert formuliert beanspruchten Diastereomere festzustellen, dass auch deren Bereitstellung und die Verwendung in diastereomerenreiner Form nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

Denn im Gegensatz zur Enantiomeren-Trennung gelingt die Aufarbeitung und Auftrennung von Diastereomeregemischen i. d. R. auch mittels üblicher, dem Fachmann geläufiger, nicht-chiraler physikalischer Methoden, im einfachsten Fall beispielsweise durch analytische oder präparative NP- oder RP-HPLC, insbesondere unter Einsatz handelsüblicher, für besondere Trennprobleme geeigneter Stationärphasen (vgl. hierzu auch NIK1 S. 16 Z 22 bis 41 i. V. m. Beisp. 7).

Sofern die Zugänglichkeit der polaren Gruppen am C-2 des Glycerylrests entscheidend für die Qualität und Einfachheit der Auftrennung an fachüblichen nicht-chiralen Stationärphasen sein sollte, stehen dem Fachmann erforderlichenfalls handelsübliche chirale Stationärphasen zur Verbesserung des Trennungsergebnisses zur Verfügung.

Insofern ist den Ausführungen der Nichtigkeitsklägerin beizutreten, die Diastereomeren-Trennung erfordere keine über die Routine und das diesbezügliche Fachwissen hinausgehenden Maßnahmen.

5. Auf die Frage der Ausführbarkeit der Lehre des Streitpatents kommt es daher nicht mehr an. Die diesbezüglichen klägerischen Einwände greifen nach Auffassung des Senats auch nicht durch.

Entgegen den Ausführungen der Klägerin, wonach in dem Streitpatent experimentelle Angaben zur Diastereomeren-Trennung fehlten, betrifft Beispiel 7 der Streitpatentschrift EP 0 694 547 B1 – wie bereits der Überschrift dieses Beispiels zu entnehmen – die Trennung der beiden Diastereomeren. Darin wird im Einzelnen und ausführlich die experimentelle Auftrennung in präparativem Maßstab in kleinen Portionen an der handelsüblichen, in Fachkreisen geläufigen RP-Stationärphase YMC ODS-AM einschließlich eines geeigneten Laufmittels beschrieben.

Die Ausführbarkeit des Gegenstands des Streitpatents ist deshalb diesbezüglich und, insbesondere was die Herstellbarkeit der Stoffe an sich und deren therapeutische Anwendbarkeit anbelangt, auch im Übrigen anzuerkennen.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO.

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

IV.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwältin oder Patentanwältin oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwalt oder Patentanwalt unterzeichnet und innerhalb eines Monats beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in

vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung.

Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde.

Schramm Guth Dr. Egerer Dr. Wismeth Dr. Freudenreich

Pr