



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

3 Ni 25/06 (EU)
führend
verbunden mit
3 Ni 46/06,
3 Ni 27/07
3 Ni 42/07 und
3 Ni 5/08

(Aktenzeichen)

URTEIL

An Verkündungs Statt
zugestellt am

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

...

betreffend das europäische Patent 0 334 429
(DE 689 03 516)
und das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 037

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 18. März 2008 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer sowie des Richters Engels, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster und der Richterin Dr. Schuster

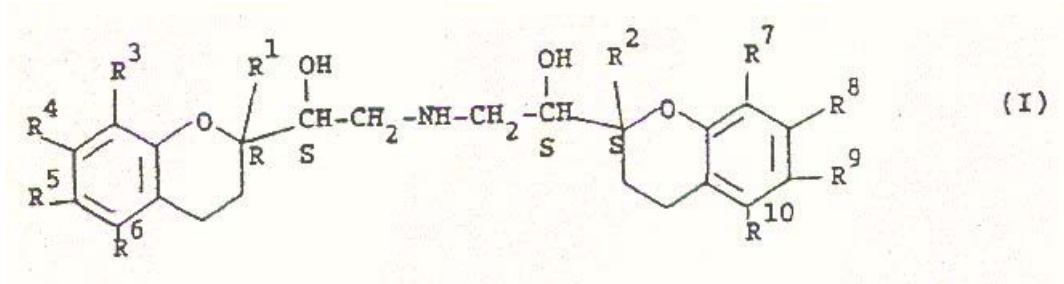
für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent EP 0 334 429 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland teilweise für nichtig erklärt, soweit es über Patentanspruch 5, Patentansprüche 7 bis 8 in ihrer Rückbeziehung auf Patentanspruch 5 sowie Patentanspruch 13 in seiner Rückbeziehung auf Patentansprüche 7 und 8, soweit diese wiederum auf Patentanspruch 5 rückbezogen sind, hinausgeht.
Im Übrigen werden die Klagen der Klägerinnen 1 und 4 abgewiesen.
2. Das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 037 wird für nichtig erklärt.
3. Die Kosten des Rechtsstreits werden der Beklagten und ihren Streitgenossinnen auferlegt.
4. Das Urteil wird hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig für vollstreckbar erklärt.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 16. März 1989 beim Europäischen Patentamt angemeldeten, die Priorität der US-Patentanmeldung 172 747 vom 23. März 1988 in Anspruch nehmenden und mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 334 429 (Streitpatent), dessen Erteilung am 19. November 1992 veröffentlicht worden ist und das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 689 03 516 geführt wird. Das Streitpatent betrifft „Mittel zur Senkung des Blutdrucks“ und umfasst in der erteilten Fassung 14 Patentansprüche, die folgendermaßen lauten:

1. Verwendung einer Verbindung der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon, worin

R^1 und R^2 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyloxy, Hydroxy, Cyano, Carboxy oder C_{1-6} -Alkyloxycarbonyl bedeuten;

oder zwei benachbarte Reste von R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gemeinsam einen $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_4$ -Rest bilden können,

zur Herstellung eines Medikaments zum Potenzieren der Wirkungen von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatatorischer Aktivität, die von den Mitteln der Formeln (I) gemäß vorstehender Definition verschieden sind.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^{10} Wasserstoff bedeuten.

3. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung [2R, α S,2'S, α' S]- α,α' -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, eine Verbindung der For-

mel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, und ein blutdrucksenkendes Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität, welches Mittel von der genannten Verbindung der Formel (I) verschieden ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin das blutdrucksenkende Mittel unter Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Prazosin, Hydralazin, Guanethidin, Phentolamin, Verapamil, Nifedipin, Carteolol und Celiprolol ausgewählt ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin das blutdrucksenkende Mittel $[2S,\alpha R,2'R,\alpha'R]-\alpha,\alpha'$ -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, worin das Molverhältnis der beiden wirksamen Bestandteile 1:1 beträgt.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, worin das Molverhältnis der beiden wirksamen Bestandteile von 1:1 verschieden ist.

9. Produkt, das eine chemische Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, und ein blutdrucksenkendes Mittel enthält, als ein kombiniertes Präparat für die gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Anwendung in der Blutdrucksenkungstherapie.

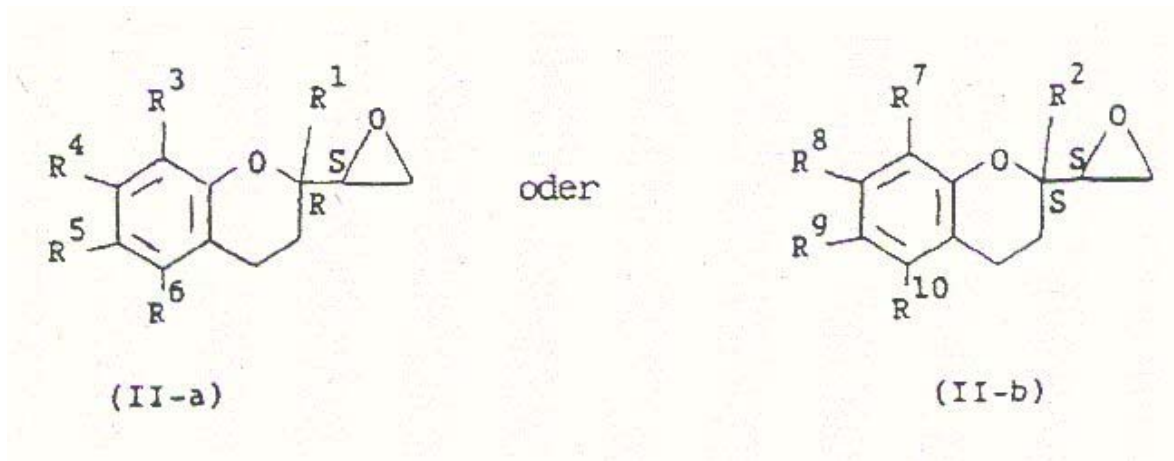
10. Chemische Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, unter Ausnahme der Verbindung (RSSS)- α,α' -[Iminobis-(methylen)bis(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol)]-ethandioat (1:1).

11. Verbindung nach Anspruch 10 zur Verwendung als eine Medizin.

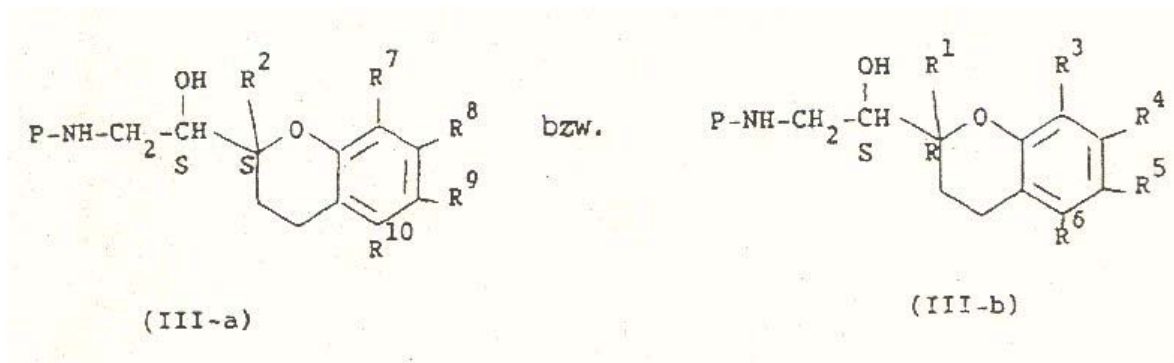
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und als wirksamen Bestandteil eine zum Potenzieren der Wirkungen von blutdrucksenkenden Mitteln fähige Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 10 beansprucht.

13. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach den Ansprüchen 4 bis 8 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass der wirksame Bestandteil oder die wirksamen Bestandteile innig mit dem pharmazeutischen Träger vermischt wird oder werden.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch Umsetzen eines Oxirans der Formel



mit einem Amin der Formel



oder Umsetzen eines Reagens PNH₂ mit (II-a) und (II-b) in einem Eintopfverfahren in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wobei P für Wasserstoff oder eine N-Schutzgruppe steht; und, falls P eine N-Schutzgruppe bedeutet, Abspalten der Schutzgruppe aus den solcherart erhaltenen N-geschützten Derivaten der Formel (I); und gewünschtenfalls Herstellen eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes durch Behandlung mit einer Säure; oder umgekehrt, Herstellung der freien Basenform durch Behandlung mit einer Base.

Auf der Grundlage des Streitpatents wurde der Beklagten vom Deutschen Patent- und Markenamt mit Beschluss vom 18. März 2003 das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 037 für den Wirkstoff des Arzneimittels Hypoloc in allen den Schutz des Streitpatents umfassenden Formen, einschließlich Nebivololhydrochlorid, mit einer Laufzeit vom 17. März 2009 bis zum 18. Oktober 2010 erteilt.

Mit den vorliegenden Klagen machen die Klägerinnen die Nichtigkeit bzw. Teilnichtigkeit des Streitpatents gestützt auf den Klagegrund der fehlenden Patentfähigkeit wegen mangelnder Neuheit und fehlender erfinderischer Tätigkeit geltend. Darüber hinaus machen die Klägerinnen zu 3 und 5 die Nichtigkeit des o. g. Schutzzertifikats DE 196 75 037 wegen fehlender Patentfähigkeit des Streitpatents geltend. Zur Begründung ihres Vorbringens stützen sich die Klägerinnen auf folgende Dokumente, die seitens des Senates fortlaufend neu nummeriert worden sind:

- HE1 EP 0 145 067 A2
- HE2 Prüfungsbescheid des Europäischen Patentamtes vom 31. Juli 1991
- HE3 Rote Liste 2006, Präpatat „Nebilet®“
- HE4 Packungsbeilage des in Südafrika vertriebenen Produktes „Nebilet®
Tablets 5 mg“
- HE5 GB 1 054 655
- HE6 EP 0 050 585 A1
- HE7 Ariens, E. J., Trends Pharm. Sci. 1986, 7, 200-5
- HE8 Ariens, E. J., Eur. J. Clin. Pharm. 1984, 26, 663-8
- HE9 Ariens, E. J., Med. Res. Rev. 1986, 451-66
- HE10 McNeely, W., Goa, K. I., Drugs 1999, 57, 633-51
- HE11 Status SPC DE 196 75 037
- HE12 De Cree, J. et al., Angiology 1987, 38, S. 440 bis 448
- HE13 SPC-Antrag vom 29. Oktober 1996 mit Anlagen 1 und 2
- HE14 US 4 654 362 A
- HE15 Supplement to WHO Chronicle 1986, Vol. 40, No. 5: „Nebivolol“
- HE16 Siebert, C. D., Pharm. Unserer Zeit, 2004, 33, S. 450 bis 454
- HE17 Mutschler, E.: „Arzneimittelwirkungen - Ein Lehrbuch der Pharmakologie
für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen“, 4. Aufl., 1981 Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 419 bis 425
- HE18 EP 0 215 357 A2
- HE19 Zeittabelle zum Streitpatent
- HE20 De Cree, J. et al., Acta Antwerpiensa, 1987, S. 2 bis 18
- HE21 Van de Water, A. et al., Europ. J. Pharmacol. 1988, 156, S. 95 bis 103
- HE22 Van de Water, A. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 1988, 11, S. 552
bis 563
- HE23 De Cree J., Angiology 1988, 39, S. 526 bis 534
- HE24 Pauwels, P. J. et al., Molecular Pharmacology 1988, 34, S. 843 bis 851
- HE25 Lu, H. R. et al., Arch. int. Pharmacodyn. 1989, 301, S. 165 bis 181
- HE26 Gutachten Prof. K... vom 23. Februar 2008 mit Anlagen
 - HE26/Ref 2 US 6 545 040 B1
 - HE26/Ref 7 US 4 313 955

- HE26/Ref 8 US 4 380 653
- HE26/Ref 9 Ruffolo, Jr., R. R., „Stereoselectivity in Adrenergic Agonists and Adrenergic Blocking Agents” in Stereochemistry and Biological Activity of Drugs” (Ed.: Ariens, E. J., Soudijn, W. Timmermans, P. B. M. W. M.), 1983, Blackwell Scientific Publications Oxford, S. 103 bis 125
- HE26/Ref 10 Gold, E. H. et al., J. Med. Chem 1982, 25, S. 1363 bis 1370
- HE27 Woestenborghs, R. et al., Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis 1988, Vol. 18, S. 215 bis 216
- HE28 Van Gestel, S. and Schuermans, V., Drug Development Research 1986, 8, S. 1 bis 13
- HE29 De Cree, J. et al., Drug Development Research 1986, 8, S. 109 bis 117
- HE30 “Biochemistry” (Ed.: D. Voet, J. G. Voet), 3rd Ed., 2004, John Wiley & Sons, Inc., New York, S. 75 bis 76

Die Klägerinnen zu 1 und 4 beantragen:

das europäische Patent 0 334 429 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland im vollen Umfang für nichtig zu erklären.

Die Klägerinnen zu 2, 3 und 5 beantragen,

das europäische Patent 0 334 429 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland teilweise im Umfang der Patentansprüche 1 bis 4 und 6 bis 14 für nichtig zu erklären.

Die Klägerinnen zu 3 und 5 beantragen darüberhinaus,

das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 037 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen;

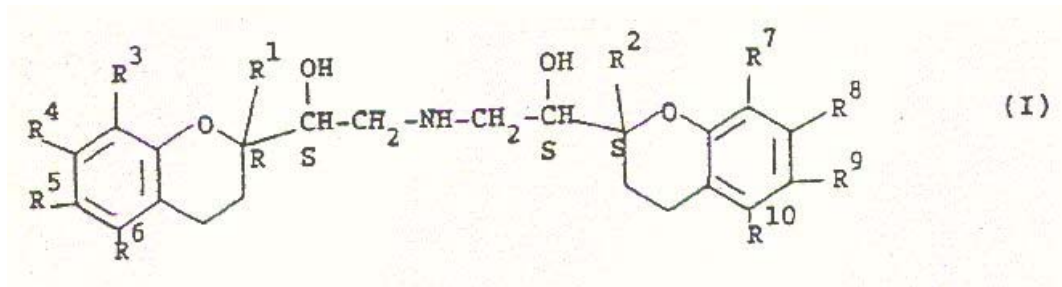
hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 11 gemäß Hilfsantrag I, weiter hilfsweise mit den Patentansprüchen 1 bis 7 gemäß Hilfsantrag II, mit den Patentansprüchen 1 bis 5 gemäß Hilfsantrag III, mit einem Patentanspruch gemäß Hilfsantrag IV, jeweils eingereicht mit Schriftsatz vom 14. Januar 2008, sowie zwei Patentansprüchen gemäß Hilfsantrag V, eingereicht in der mündlichen Verhandlung vom 18. März 2008.

Die Nebenintervenientinnen schließen sich den Anträgen der Beklagten an.

Der **Hilfsantrag I** umfasst 11 Patentansprüche, von denen die unabhängigen Patentansprüche 1, 6, 7 und 8 folgenden Wortlaut haben:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung bestehend aus einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und, als wirksamen Bestandteilen:

- (a) einer Verbindung der Formel (I)



oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz hiervon, worin

R^1 und R^2 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyloxy, Hydroxy, Cyano, Carboxy oder C_{1-6} -Alkyloxycarbonyl bedeuten;

oder zwei benachbarte Reste von R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gemeinsam einen $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_4-$ Rest bilden können; und

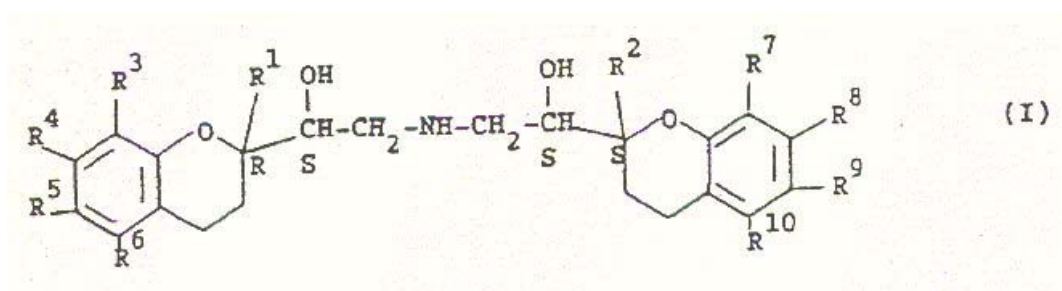
(b) einem blutdrucksenkenden Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatatorischer Aktivität, wobei das Mittel von der Verbindung (a) verschieden ist.

6. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die wirksamen Bestandteile innig mit dem pharmazeutischen Träger vermischt werden.
7. Produkt, das aus einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und, als wirksamen Bestandteilen (a) einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz hiervon, und (b) einem blut-

drucksenkenden Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität, wobei das Mittel von der Verbindung (a) verschieden ist, besteht, als ein kombiniertes Präparat für die gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Anwendung in der Blutdrucksenkungstherapie.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon zur Herstellung eines Medikaments zum Potenzieren der Wirkungen von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität, die von den Mitteln der Formel (I) gemäß Anspruch 1 verschieden sind.

Die nebengeordneten Patentansprüche 1, 6 und 7 gemäß **Hilfsantrag II** unterscheiden sich von den ihnen entsprechenden Patentansprüchen 1, 7 und 8 gemäß Hilfsantrag I dadurch, dass jeweils die Verbindung (a) nurmehr [2R,αS,2'S,α'S]-α,α'-[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] ist und die Verbindung (b) von der der Formel (I)



worin

R¹ und R² jeweils unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl C₁₋₆-Alkyloxy, Hydroxy, Cyano, Carboxy oder C₁₋₆-Alkyloxycarbonyl bedeuten;

oder zwei benachbarte Reste von R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gemeinsam

einen -CH=CH-CH=CH- oder -(CH₂)₄-Rest bilden können, verschieden ist. Die abhängigen Patentansprüche 2 bis 5 entsprechen den rückbezogenen Patentansprüchen 2 bis 5 des Hilfsantrages I.

Die nebengeordneten Patentansprüche 1, 4 und 5 gemäß **Hilfsantrag III** unterscheiden sich von den ihnen entsprechenden Patentansprüchen 1, 7 und 8 gemäß Hilfsantrag I dadurch, dass jeweils die Verbindung (a) [2R, αS, 2' S, α' S] -α, α'-[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] ist und die Verbindung (b) [2S, αR, 2'R, α'R] -α, α'-[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] ist. Die nachgeordneten Patentansprüche 2 und 3 entsprechen den rückbezogenen Patentansprüchen 5 und 6 des Hilfsantrages I.

Der einzige Patentanspruch gemäß **Hilfsantrag IV** entspricht dem Verwendungsanspruch 5 des Hilfsantrages III.

Die zwei nebengeordneten Patentansprüche gemäß **Hilfsantrag V** unterscheiden sich von den ihnen entsprechenden Patentansprüchen 1 und 5 des Hilfsantrages III dadurch, dass sie jeweils die zusätzliche Maßgabe enthalten „wobei das Molverhältnis der beiden wirksamen Bestandteile 1:1 beträgt“.

Die Beklagte und die Nebenintervenientinnen treten dem Vorbringen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen und halten das Streitpatent im verteidigten Umfang für patentfähig. Zur Stütze ihres Vorbringens verweisen sie auf folgende Dokumente:

- B1 WHO Drug Information 1995, 9, S. 1 bis 28
- B2 Berechnungen der Zahl von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
- B3 Xhonneux, R. et al., Eur. J. Pharm. 1990, 181, S. 261 bis 265
- B4 Zusammenfassung der Testergebnisse für die in B3 untersuchte Kombination von l- und d-Nebivolol
- B5 Erklärung der Erfinderin van Lommen vom 1. Dezember 2006

- NiV1-3 Vertrags-Lizenzunterlagen
- NiV4 Gutachten Prof. Dr. B... vom 11. Februar 2008 mit Anlage NiV4/1
Ruf, G. et al., Int. J. Cardiol. 1994, 43, S. 279 bis 285
- NiV5 Gutachten Prof. Dr. D... vom 8. Februar 2008 mit Anlagen 1 bis 7
- NiV5/1 „Enzymes in Synthetic Organic Chemistry“ (Ed.: C. H. Wong and G. M. Whitesides), 1994, Pergamon press, Elsevier, Oxford 1994, S. v bis xi
- NiV5/2 Blaschke, G., Angew. Chemie 1980, 92, S. 14 bis 25
- NiV5/3 Maier, N. M. und Lindner, W. „Stereo-selective Chromatographic Methods for Drug Analysis“ in „Chirality in Drug Research“ (Ed.: E. Francotte and W. Lindner), 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, S. 189 bis 260
- Ni5/4 „Stereo-selective Synthesis“ (Ed.: M. Nógrádi), 2nd Ed., 1995, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, S. XI bis XV
- Ni5/5 Brunner, H., Synthesis, 1988, S. 645 bis 654
- Ni5/6 „Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis“ (Ed.: R. Noyori), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York , S. vii bis xi
- Ni5/7 (= HE16) Siebert, C. D., Pharm. Unserer Zeit, 2004, 33, S. 450 bis 454
- NiV6 7th International Bioanalytical Forum, Guildford. U.K. - 1987 - Abstracts
- NiV7 Reid, E., Vorwort in „Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis: Bioanalysis of Drugs and Metabolites, Especially Anti-inflammatory and Cardiovascular“ Vol. 18, 1988, S. v bis vi
- NiV8 Gutachten Prof. Dr. D vom 10. März 2008 mit Anlagen 1 bis 5
- Anlage NiV8/1 (=HE28) Van Gestel, S. and Schuermans, V., Drug Development Research 1986, 8, S. 1 bis 13
- Anlage NiV8/2 „Organische Stereochemie“ (Ed.: E. L. Eliel, S. H. Wilen) 1994, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, S. 119 bis 121
- Anlage NiV8/3 Girard, C. und Kagan, H. B., Angew. Chemie 1998, 110, S. 3088 bis 3127

- Anlage NiV8/4 Denmark, S. E. et al., Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 567 bis 582
- Anlage NiV8/5 Brandes, B. D., Jacobsen, E. N., Synlett 2001, SI, S. 1013 bis 1015

Des Weiteren überreichten die Beklagte und die Nebenintervenientinnen als Anlage zu ihren Schriftsätzen bzw. in der mündlichen Verhandlung

- Eidesstattliche Erklärungen von R. W..., J. J. P. H..., L. K. M. Embrechts und F. G. V deutscher Übersetzung
- Liste „Aus „alter Zeit“ stammende Antihypertonika in Form der Gemische ihrer Stereoisomeren“
- Liste „Aus „neuer Zeit“ stammende Antihypertonika in Form eines einzelnen Stereoisomers, eingeführt in den späten 80er und frühen 90er Jahren
- Schema „Herstellung von Enantiomeren gemäß US '362 (D1= HE 14)-Liste“: Die bevorzugten Verbindungen von D1(= HE 14) (vgl. Sp. 2 Z. 40 Sp. 4, Z. 66 bis Sp. 5 Z. 10, Bsp. 23)
- Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances - Center for Drug Evaluation and Research - Food and Drug Administration - Department of Health and Human Services, February 1987
- Pharmaceutical Manufacturing Guidelines - 1985 Edition - Edited by the Society of Japanese Pharmacopoeia - Published by Yakugyo Jiho-Sha (The Pharmaceutical Times Company)

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Parteien sowie des Wortlauts der weiteren Patentansprüche wird auf den Inhalt der Akten Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

Die gegen das Streitpatent 0 334 429 (DE 689 03 516) und das ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 037 gerichteten Klagen sind gemäß §§ 81 Abs. 1, 16a Abs. 2 PatG, Art. 15 VO (EWG) Nr. 1768/92 zulässig. Auch die Nebenintervention der Lizenznehmerin und Unterlizenznehmerin der Beklagten auf deren Seiten ist zulässig, wobei die Nebenintervenientinnen gemäß § 69 ZPO im Hinblick auf die Rechtskraftwirkung des Urteils und Vernichtung des Streitpatents als Streitgenossinnen der Beklagten i. S. v. § 61 ZPO gelten (vgl. hierzu Busse, PatG, 6. Aufl., § 82 Rdn. 120 m. w. H.; vgl. auch BGH GRUR 2008, 60 - Sammelhefter II - wonach in Abkehr von der früheren Rechtsprechung § 69 ZPO auch für den dem Nichtigkeitskläger als Streithelfer beitretenen Mitbewerber gelten soll).

Die Klagen der Klägerinnen 1 und 4 sind teilweise, diejenigen der Klägerinnen 2, 3 und 5 in vollem Umfang begründet. Der von den Klägerinnen geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit des gemäß Hauptantrag und Hilfsanträgen verteidigten Gegenstandes des Streitpatents führt zur teilweisen Nichtigerklärung in dem aus dem Urteilstenor ersichtlichen Umfang (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a i. V. m. Art. 54, 56 EPÜ). Im Übrigen waren die Klagen der Klägerinnen 1 und 4 abzuweisen.

Mit der teilweisen Nichtigerklärung des Streitpatents fällt auch das darauf erteilte angegriffene Schutzzertifikat DE 196 75 037 (Art. 15 Abs. 1 lit. c VO (EWG) Nr. 1768/92), so dass sich die Klagen der Klägerinnen zu 3 und 5 auch insoweit begründet erweisen.

I.

1. Das Streitpatent (Grundpatent) betrifft Mittel zur Senkung des Blutdrucks gemäß der Formel (I) und deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung eines Medikamentes zum Potenzieren der Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität, Verbindungen der Formel (I)

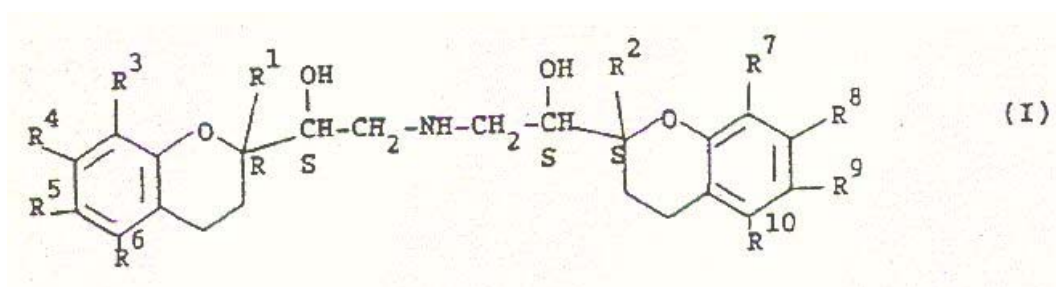
sowie blutdrucksenkende Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und deren Herstellung sowie Produkte, die Verbindungen der Formel (I) und ein blutdrucksenkendes Mittel als ein kombiniertes Präparat enthalten (vgl. DE 689 03 516 T2 Patentansprüche 1, 4, 9, 10, 12, 13 und 14).

Wie einleitend im Streitpatent ausgeführt wird, stellen die in der US-Patentschrift 4 654 362 beschriebenen 2,2'-Iminobisethanolderivate mit β -adrenergen Blockereigenschaften den Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung dar (vgl. DE 689 03 516 T2 S. 1 Abs. 1).

2. Davon ausgehend ist die dem Streitpatent zu Grunde liegende Aufgabe darin zu sehen, neue Isomere bereitzustellen, mit denen die Aktivität von blutdrucksenkenden Mitteln potenziert wird, ferner, weitere, verbesserte Blutdruckmittel bereitzustellen sowie die Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität zu verbessern (vgl. DE 689 03 516 T2 S. 1 Z. 2 bis 4 sowie Schriftsatz der Beklagten zur Klage 3 Ni 27/07 (EU) vom 14. Januar 2008 S. 18 Abs. 4 und Schriftsatz der Nebenintervenientinnen vom 21. Februar 2008 S. 8 Abs. 3).

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 10 durch die Bereitstellung von

a) R_{SSS}-Stereoisomeren der allgemeinen Formel (I)



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon, worin R¹ und R² jeweils unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyloxy, Hydroxy, Cyano, Carboxy oder C_{1-6} -Alkyloxycarbonyl bedeuten; oder zwei benachbarte Reste von R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gemeinsam einen $-CH=CH-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_4-$ Rest bilden können,

b) unter Ausnahme der Verbindung (R_{SSS})- α,α' -[Iminobis-(methylen)bis (3, 4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol)]-ethandioat (1:1)

und ein Verfahren zu deren Herstellung gemäß Patentanspruch 14.

Diese Aufgabe wird ferner gelöst durch die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß den Patentansprüchen 4 und 12 und ein Verfahren zu deren Herstellung gemäß Patentanspruch 13.

Die Aufgabe wird des Weiteren durch ein Produkt als ein kombiniertes Präparat gemäß Patentanspruch 9 gelöst.

Schließlich wird diese Aufgabe auch durch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikamentes zum Potenzieren der Wirkungen von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatatorischer Aktivität gemäß Patentanspruch 1 gelöst.

3. Der zuständige Fachmann ist ein organischer oder pharmazeutischer Chemiker, der typischerweise promoviert hat und mehrere Jahre Berufserfahrung auf dem Gebiet der Herstellung und Untersuchung von Wirkstoffkandidaten besitzt und in ein Team eingebunden ist, dem ein Pharmakologe, der über ein abgeschlossenes Medizinstudium verfügt, typischerweise promoviert hat, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie ist, und mehrere Jahre Berufserfahrung auf dem Gebiet der Untersuchung einerseits von Wirkstoffkandidaten und andererseits von Wirkungsmechanismen besitzt, die im vorliegenden Fall insbesondere auch Kenntnisse über β -Rezeptorblocker umfassen, und ein

Mediziner, der über ein abgeschlossenes Medizinstudium verfügt, typischerweise promoviert hat und mehrere Jahre Berufserfahrung auf dem Gebiet der Behandlung von Bluthochdruck besitzt, angehören (vgl. Schriftsätze der Klägerin zu 2 vom 19. Juni 2006, S. 10 - Gliederungspunkt 4., der Klägerin zu 3 vom 26. April 2007, S. 6/7 - Gliederungspunkt 3 und der Nebenintervenientinnen vom 21. Februar 2008, S. 8 Abs. 4 sowie auch BGH GRUR 2007, 404, 406 Rdn. 26 - Carvedilol II).

II.

Der Gegenstand des Streitpatentes in seiner gemäß Hauptantrag verteidigten erteilten Fassung erweist sich in dem aus dem Urteilstenor ersichtlichen Umfang als nicht patentfähig, weil Stereoisomere und deren Herstellung sowie diese als wirksame Bestandteile enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß den Patentansprüchen 10, 11, 12 und 14 nicht mehr neu sind und die Verwendung gemäß Patentanspruch 1 sowie die Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung, das Verfahren zu deren Herstellung und die Bereitstellung des Produktes gemäß den Patentansprüchen 4, 9 und 13 jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

1. Die Patentansprüche 10, 11, 12 und 14 erweisen sich mangels Neuheit als nicht bestandsfähig.

1.1. Geltender Rechtsprechung folgend ist eine chemische Verbindung nicht mehr neu, wenn sie ein Fachmann ohne weiteres einer Vorveröffentlichung entnehmen kann, d. h. die Vorveröffentlichung einen konkreten Hinweis auf die Verbindung enthält, und der Fachmann auch in der Lage war, sie herzustellen. Erforderlich ist es dabei nicht, dass diese Verbindung zum maßgeblichen Zeitpunkt bereits hergestellt war, vielmehr ist es ausreichend, wenn in der Vorveröffentlichung die Ausgangsstoffe für die Herstellung des Stoffes angegeben sind, die zwangsläufig zum gewünschten Stoff führen (vgl. Schulte PatG 7. Aufl. § 1 Rdn. 345, 346 sowie BGH GRUR 1978, 696, 697 II. 1. b - „ α -Aminobenzylpenicillin“). Dies stimmt mit

dem allgemeinen Grundsatz überein, dass der Offenbarungsgehalt eines Dokumentes nicht auf dessen Wortlaut beschränkt ist, vielmehr auch alles das zum Gegenstand einer Entgegenhaltung gehört, was der Fachmann als selbstverständlich oder nahezu unerlässlich ergänzt oder was er bei deren aufmerksamer Lektüre ohne weiteres erkennt und in Gedanken gleich mitliest (vgl. Schulte PatG 7. Aufl. § 3 Rdn. 95, 96 sowie BGH GRUR 1995, 330 Ls. 2., 332 II. 2. c) - „Elektrische Steckverbindung“). So gelten auch spezielle stereospezifische Formen dann als neuheitsschädlich vorbeschrieben, wenn in einer Vorveröffentlichung die chemische Struktur der in Form eines Enantiomergemisches anfallenden Verbindungsgruppe und Wege zu deren Herstellung angegeben sind, ohne dass dabei *expressis verbis* auf die Existenz des betreffenden Enantiomeren als Stoff hingewiesen wird. Bereits anhand einer Strukturformel vermag der Fachmann nämlich vorhandene stereochemische Zentren einer chemischen Verbindung ohne weiteres zu erkennen und diesen die jeweils entsprechende Raumform zuzuordnen (vgl. Hansen/Hirsch: „Protecting Inventions in Chemistry“, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 1997, S. 113 bis 118, insb. S. 113/114 übergreifender Absatz, S. 115 Abs. 4 bis S. 116 Abs. 1, S. 116/117 übergreifender Absatz, BGH GRUR 1978, 696, 697 II.1.b) - „ α -Aminobenzylpenicillin“; EPA T 12/81 GRUR. Int. 1982, 744 Ls. 1, 746 Abs. 7. bis 9. und 13. - „Diastereoisomere“ sowie BPatG GRUR Int. 1996, 822 - „Herbicid wirksames Enantiomer“).

1.2. Unter Berücksichtigung dieser Grundsätze ist der Gegenstand des Patentanspruches 10, der - wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung ausgeführt hat - vor allem im Umfang des erteilten Patentanspruches 3, d. h. im Umfang der Verbindung [2R, α S,2'S, α' S]- α,α' -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (dessen Trivialnamen I-Nebivolol lautet), verteidigt wird, gegenüber der US-Patentschrift US 4 654 362 (= HE14) als nicht mehr neu anzusehen. Diese Druckschrift betrifft Derivate von 2,2'-Iminobisethanol gemäß der allgemeinen Formel (I) sowie alle stereochemisch isomeren Formen davon (vgl. Patentanspruch 1 und Beschreibung Sp. 1 Z. 11 bis Sp. 2 Z. 34, insb. Sp. 1 Z. 36/37). Dabei wird das Grundgerüst dieser chemischen Verbindungen,

das vier asymmetrische Kohlenstoff-Atome enthält, nicht nur in Form der allgemeinen Formel an sich angegeben, es werden in dieser Strukturformel auch die chiralen Zentren direkt bezeichnet (vgl. Sp. 5 Z. 5 bis 10). In diesem Zusammenhang wird in der US-Patentschrift HE14 ferner ausgeführt, dass jedes dieser Zentren die S- oder R-Konfiguration aufweisen könne und reine stereochemisch isomere Formen der Verbindungen gemäß der Formel (I) durch die Anwendung an sich bekannter Verfahren erhalten werden könnten. Ferner sei es klar, dass die stereochemisch isomeren Formen wiederum mit üblichen Methoden in ihre optischen Isomeren (= (+) und (-)) aufgetrennt werden könnten (Sp. 4 Z. 34 bis 58). Beispielhaft aufgezeigt wird die Herstellung von unter die allgemeine Formel (I) subsumierbaren, in unterschiedlichen stereochemisch isomeren Formen auftretenden Verbindungen sodann anhand der in der Tabelle des Beispiels 23 angegebenen definierten Verbindungen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster. Im Rahmen dessen wird mit der Substanz 84 auch ein Stereoisomerengemisch genannt, wobei das Substitutionsmuster der Isomeren dem der streitpatentgemäß verteidigten Verbindung $[2S, \alpha R, 2'R, \alpha'R]-\alpha, \alpha'$ -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] entspricht und die Substanz 84 selbst durch die Angabe „AB“ hinsichtlich ihrer isomeren Form gekennzeichnet ist. Wie in der US-Patentschrift HE14 in diesem Zusammenhang ausgeführt, wird - wie im Übrigen auch streitpatentgemäß (vgl. DE 689 03 516 T2 S. 9 Abs. 4) - mit „A“ jene stereochemisch isomere Form bezeichnet, die bei der Trennung als erstes, mit „B“ jene, die anschließend isoliert wurde. Dabei wurde im Zusammenhang mit der unter die Formel (I) fallenden, unsubstituierten Verbindung α, α' -[Iminobis(methylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] der Bezeichnung „A“ die Konfigurationen RS oder SR zugeordnet und der Bezeichnung „B“ die Konfigurationen SS oder RR. Inwiefern diese Systematik auch auf die Substanz 84 übertragbar ist, nachdem sich diese von der unsubstituierten Verbindung lediglich darin unterscheidet, dass die Reste R^{12} und R^{16} in der allgemeinen Formel (I) Wasserstoff darstellen, streitpatentgemäß dagegen Fluor (vgl. HE14 Sp. 4 Z. 66 bis 68 und Sp. 5 Z. 5 bis 10 Formel sowie DE 689 03 516 T2 Patentansprüche 1 und 3), ein grundsätzlich voneinander abweichendes Elutionsverhalten im Zuge einer z. B.

chromatographischen Trennung über Silica-Gel daher von vornherein nicht ohne weiteres zu erwarten sein dürfte, kann vorliegend dahingestellt bleiben (vgl. auch HE14 Sp. 14/15 Beispiel 17). Unabhängig von der in der Entgegenhaltung HE14 angegebenen Zuordnung ergibt sich für die Bezeichnung „AB“ stets – was auch von der Beklagten nicht bestritten wurde (vgl. auch SS der Nebenintervenientinnen vom 21. Februar 2005, S. 24 Abs. 3) - das Vorliegen von vier Stereoisomeren, die die zwei Enantiomerenpaare RSSS/SRRR und RSRR/SRSS bilden, die wiederum diastereomer zueinander sind (vgl. dazu auch SS der Klägerin zu 3 vom 26. April 2007 Ziffer 4.2.4 auf der S. 11 ff.). Entgegen der Auffassung der Beklagten wird der fachkundige Leser nach Überzeugung des Senates in Verbindung mit diesem Stereoisomerengemisch 84 aber auch die jeweils einzelnen Stereoisomeren ohne weitere Überlegungen als offenbart mitlesen. Dieses trifft nicht nur deshalb zu, weil - wie vorstehend ausgeführt - die Patentansprüche explizit auch auf die stereochemisch isomeren Formen der dort angegebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gerichtet sind und in der Beschreibung der US-Patentschrift *expressis verbis* darauf hingewiesen wird, dass neben den reinen stereochemisch isomeren Formen natürlich auch deren optische Isomeren von der Erfindung mit umfasst werden (vgl. insb. Sp. 4 Z. 56 bis 58). Es trifft insbesondere auch deshalb zu, weil optische Isomere in dieser Druckschrift darüber hinaus anhand der im Beispiel 23 angegebenen unsubstituierten Verbindungen 74 sowie 78 bis 83 beschrieben werden. Nachdem der Offenbarungsgehalt eines Dokumentes nicht auf einzelne Beispiele beschränkt ist, sondern sich aus dem Gesamtzusammenhang einer Vorveröffentlichung ergibt, wird der fachkundige Leser angesichts dieses Sachstandes zumindest in Verbindung mit den in der Tabelle des Beispiels 23 angegebenen Stereoisomerengemischen daher auch die jeweils von diesen umfassten einzelnen Stereoisomeren als eigenständige chemische Verbindungen als vorbeschrieben mitlesen.

Das von der Beklagten in Verbindung mit dem Patentanspruch 10 vorrangig verteidigte Stereoisomere war zum maßgeblichen Zeitpunkt aber auch herstellbar. So wird nicht nur in der US-Patentschrift HE14 - wie im übrigen auch in der Streitpatentschrift selbst (vgl. DE 689 03 516 T2, S. 2 Abs. 4, S. 4 Abs. 1 und 2,

S. 5, 4. Zeile von unten bis S. 6 Abs. 1) - ausgeführt, dass die Auftrennung der reinen stereochemisch isomeren Formen durch die Anwendung von dem Fachmann an sich bekannten Standardmethoden erfolgt. Es wird im Dokument HE14 darüber hinaus im einzelnen auch darauf hingewiesen, dass Diastereomere, mit physikalischen Trennmethoden, wie selektiver Kristallisation oder chromatographischen Techniken, aufgetrennt werden können und Enantiomere z. B. durch selektive Kristallisation ihrer diastereomeren Salze mit optisch aktiven Säuren (vgl. Sp. 4 Z. 40 bis 48 sowie Z. 53 bis 56). Darüber hinaus war es dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt ebenfalls wohl bekannt, optisch aktive Verbindungen über eine stereoselektive Synthese herzustellen. In der Entgegenhaltung HE14 wird diese sowohl in allgemeiner Form (vgl. Sp. 2 Z. 44 bis Sp. 4, Z. 16, Z. 40 bis 42 und Z. 49 bis 52) als auch am Beispiel der unsubstituierten, unter die Formel (I) fallenden 2,2'-Iminobisethanol-Derivate 78 bis 83 der Tabelle des Beispiels 23 auch beschrieben (vgl. dazu die Beispiele 13, 16 und 17). Dieses Dokument gibt dem Fachmann gleichzeitig aber auch direkte Hinweise, von welchen Ausgangsverbindungen er auszugehen hat und welche Zwischenstufen erforderlich sind, um das streitpatentgemäß beanspruchte Enantiomer $[2S, \alpha R, 2'R, \alpha'R]-\alpha, \alpha'$ -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (= I-Nebivolol) in die Hand zu bekommen. Im Beispiel 14 dieser Druckschrift, das die Herstellung der Aldehyde, die als Vorstufe der im Streitpatent als Ausgangsmaterialien bezeichneten Oxirane (Formeln (II) und (IV-a-1) in den allgemeinen Reaktionsschemata auf den Seiten 2 und 4) dienen, beschreibt (Formel (IV-a) im allgemeinen Reaktionsschema auf S. 4 der Streitpatentschrift DE 689 03 516 T2), wird als Zwischenverbindung 35 „6-Fluor-3,4-dihydro-2H-benzopyran-2-carboxaldehyd“ genannt, die eine Ausgangsverbindung für die Synthese des auch das streitpatentgemäß beanspruchte Stereoisomer umfassenden Stereoisomerengemisches 84 ist. Es wird in diesem Zusammenhang zudem ausgeführt, dass diese nach dem gleichen Verfahren wie die entsprechende unsubstituierte Verbindung 34 mit den äquivalenten Mengen des geeigneten Ausgangsmaterials gewonnen werden könne (vgl. Sp. 13 Beispiel 14, insb. Z. 28 bis 32). Diese Verbindung wird sodann gemäß Beispiel 17 in die Oxirane 55 und 56 mit den isomeren Formen „A“ und „B“ weiterverarbeitet (vgl.

Sp. 14/15 Beispiel 17 i. V. m. Tabelle Z. 15/16). Im Folgenden wird die Verbindung 55 ferner in die Zwischenverbindung 89 überfKaufbeurer Straße 55, 86830 Schwabmünchen,ührt, d. h. in (A)-6-Fluor-3,4-dihydro- α -[[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol (vgl. Sp. 16 Beispiel 19). Gemäß den Beispielen 21 bis 23 werden diese Zwischenprodukte, d. h. die Oxirane und die alkylierten Amine, sodann ohne weitere Differenzierung, d. h. ohne zu unterscheiden, ob es sich um ein reines Stereoisomer handelt oder ein Razemat, nach den gleichen Verfahrensweisen zu den in der Tabelle des Beispielen 23 genannten Endprodukten weiter verarbeitet. Nachdem es als Selbstverständlichkeit für den Fachmann angesehen werden muss, dass zur Herstellung reiner Stereoisomerer die entsprechenden optisch aktiven Ausgangsverbindungen eingesetzt werden müssen (vgl. DE 689 03 516 T2 S. 3/4 übergreifender Absatz sowie auch Gutachten NiV5 S. 12 Abb. 5 und S. 13 Abb.), erhält der Fachmann mit dem Dokument HE14 nicht nur konkrete Angaben dahin gehend, welche Ausgangsverbindung er zur Synthese der Verbindung [2S, α R,2'R, α 'R]- α,α' -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] einsetzen muss, er erhält damit auch alle erforderlichen Informationen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen, um diese Verbindung herzustellen. An keiner Stelle dieser Entgegnung ist ein Hinweis dahingehend zu entnehmen, die in den Beispielen genannten Reaktionsbedingungen könnten nicht für alle gemäß dieser Schrift in Betracht kommenden Verbindungen gleichermaßen gelten. Dieses ist insbesondere für die vorliegend in Rede stehende Verbindung auch nicht ersichtlich, nachdem der Unterschied im Substitutionsmuster, d. h. der Austausch von jeweils einem Wasserstoff-Atom gegen ein Fluor-Atom, marginal ist und davon nur die äußersten Ringe des Moleküls, nicht aber die Bereiche betroffen sind, die in die stereoselektive Synthese einbezogen sind. Bestätigung erfährt diese Darlegung im Übrigen durch das von der Beklagten vorgelegte Gutachten NiV5, in dem im Zusammenhang mit der stereoselektiven Synthese der von der Verbindung 84 umfassten Enantiomeren ausgeführt wird, dass sämtliche zu deren Herstellung eingesetzten Reaktionen Standardreaktionen der organischen Chemie verkörperten, die dem Fachmann zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatentes bestens bekannt gewesen seien, und der anhand der

unsubstituierten Derivate aufgezeigte Syntheseweg auch auf die Stereoisomeren der Verbindung 84 übertragbar sei (vgl. S. 12 Abs. 1 le. Satz sowie S. 14 bis S. 16 Abs. 1).

Die vorstehende Argumentation gilt entsprechend auch für die weiteren unter die Formel (I) fallenden Verbindungen, die die RSSS-Isomeren der unter die Formel (I) des Dokumentes HE14 subsumierbaren Verbindungen darstellen (vgl. HE14 Patentanspruch 1).

Damit aber werden von der Entgegenhaltung HE14 beide Voraussetzungen für die Neuheitsschädliche Vorbeschreibung eines chemischen Stoffes erfüllt. Die US-Patentschrift 4 654 362 (HE14) gibt nicht nur einen konkreten Hinweis auf die in Rede stehende Verbindung, der Fachmann war auf Grund der dort gegebenen allgemeinen und experimentellen Hinweise auch ohne weiteres in der Lage, sie herzustellen. Der Verbindung [2S, α R,2'R, α' R]- α,α' -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (= l-Nebivolol), sowie aber auch den weiteren unter die Formel (I) fallenden Verbindungen gemäß erteiltem Patentanspruch 10 fehlt daher gegenüber diesem Dokument die Neuheit.

Der Vortrag der Beklagten kann zu keiner anderen Beurteilung führen. Die Auffassung, mit der allgemeinen Formel (I) der US-Patentschrift 4 654 362 (HE14) werde eine unübersehbar große Anzahl von Verbindungen angegeben, aus der der Fachmann am Prioritätstag des Streitpatentes das in Rede stehende SRRR-Enantiomer (= l-Nebivolol) nicht ohne weiteres hätte herausfinden können, konnte den Senat ebenso wenig überzeugen, wie der Einwand, der Fachmann habe dieses Stereoisomer als Einzelverbindung in Verbindung mit der Substanz 84 auf keinen Fall mitgelesen, auch wenn dieses aus nur vier Enantiomeren bestehe, weil es sich bei der Substanz 84 im Gegensatz zu den unsubstituierten Verbindungen nicht um eine dort als bevorzugt anzusehende Substanz handle, dieses Dokument die in Rede stehende Verbindung auch nicht explizit nenne und dort bis auf einen Fall nur Verbindungsgemische offenbare. Wie vorstehend dargelegt, musste der Fachmann die in Rede stehende Verbindung nicht mühselig

aus allen unter die allgemeine Formel (I) der Druckschrift HE 14 fallenden Verbindungen auswählen, vielmehr werden ihm mit der Substanz 84 bereits die vier Stereoisomeren RSSS, SRRR, RSRR und SRSS offenbart, einer Substanz im übrigen, die sogar - obwohl dies für die Neuheitsschädlichkeit nicht einmal erforderlich wäre - jener Gruppe von Verbindungen zuzurechnen ist, die in der Entgegenhaltung HE14 als bevorzugt bezeichnet werden (vgl. Sp. 2 Z. 36 bis 39). Ferner sind in diesem Dokument die Stereoisomeren ausdrücklich in den Offenbarungsgehalt mit eingeschlossen, weshalb der Fachmann die optisch aktiven Verbindungen insbesondere in Verbindung mit den in der Tabelle des Beispiels 23 angegebenen Stereoisomerengemischen, somit auch in Verbindung mit der Substanz 84, jeweils als Einzelverbindungen erkennen und mitlesen wird. Dazu ist es nicht erforderlich, dass für jedes dieser Enantiomeren auch explizit Herstellungsbeispiele angegeben werden oder Ausgangsverbindungen bzw. Reaktionsbedingungen zu seiner Herstellung hervorgehoben werden. Es entspricht nämlich üblicher Praxis, die Herstellbarkeit von unter allgemeine Formeln fallenden Verbindungen an wenigen Beispielen, bisweilen auch nur einem, darzulegen, ohne dass der Offenbarungsgehalt auf diese Beispiele als beschränkt anzusehen wäre (vgl. Schulte PatG 7. Aufl. § 34 Rdn. 314, 384).

1.3. Der dem Patentanspruch 10 nachgeordnete Patentanspruch 11 teilt das Schicksal des Patentanspruches 10. Die Verbindung [2R,αS,2'S,α'S]-α,α'-[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (= I-Nebivolol) bzw. die RSSS-Isomeren der allgemeinen Formel (I) in der Medizin zu verwenden, wird mit der US-Patentschrift HE14 nämlich gleichfalls neuheitsschädlich vorweggenommen, denn auch gemäß dieser sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von Krankheitszuständen vorgesehen (vgl. Patentanspruch 5 i. V. m. Beschreibung Sp. 6 Z. 55 bis 65).

1.4. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Patentanspruch 12, die als wirksamen Bestandteil eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 10 beansprucht, enthält, weist gegenüber dem US-Patent 4 654 362 (HE14) ebenfalls

nicht die erforderliche Neuheit auf. Wie vorstehend im Zusammenhang mit Patentanspruch 10 dargelegt, gibt dieses Dokument dem Fachmann nicht nur einen konkreten Hinweis auf die bevorzugt verteidigte Verbindung [2R, α S,2'S, α' S]- α,α' -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (= l-Nebivolol) bzw. die R_{SSS}-Isomeren der allgemeinen Formel (I), er war auf Grund der dort gegebenen allgemeinen und experimentellen Hinweise auch ohne weiteres in der Lage diese Verbindungen herzustellen, weshalb diese Stereoisomeren als in der Druckschrift HE14 vorbeschrieben anzusehen sind. Die US-Patentschrift beschreibt darüber hinaus aber auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen neben einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten und eine antihypertensive, d. h. Blutdruck senkende Wirkung aufweisen (vgl. Patentanspruch 3 i. V. m. Beschreibung Sp. 5 Z. 58 bis 66 und Sp. 6 Z. 56 bis 65).

Das in diesem Patentanspruch in Verbindung mit dem Wirkstoff genannte Merkmal „zum Potenzieren der Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln“ kann der beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzung nicht die erforderliche Neuheit verleihen. Damit wird nämlich nicht ein neues therapeutisches Anwendungsgebiet angegeben, vielmehr handelt es sich bei diesem Merkmal um die Erklärung der technischen Wirkung der in Rede stehenden Verbindungen zur Erzielung des im Dokument HE14 bereits z. B. i. V. m. der Substanz 84 in der Tabelle des Beispiels 26 beschriebenen Erfolges, nämlich der Senkung des Blutdruckes (vgl. Benkard PatG 10. Aufl. § 3 Rdn. 89, 90 und 91c sowie Busse PatG 6. Aufl. § 3 Rdn. 198).

Auch der Patentanspruch 12 ist daher nicht bestandsfähig.

1.5. Der Patentanspruch 14 fällt ebenfalls der Nichtigkeit anheim. Auch das dort angegebene Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Patentanspruch 10 weist gegenüber der Druckschrift HE14 nicht die erforderliche Neuheit auf. Die in diesem Patentanspruch angegebene Umsetzung der Verbindungen (II-a) oder (II-b) mit den Verbindungen (III-a) bzw. (III-b) unter den angegebenen

Reaktionsbedingungen wird so in diesem Dokument nämlich ebenfalls beschrieben (vgl. Sp. 2 Z. 44 bis Sp. 3 Z. 37).

2. Die eine pharmazeutische Zusammensetzung und deren Herstellung bzw. ein Produkt betreffenden Patentansprüche 4, 6, 7 und 8, soweit sich letztere nicht auf Patentanspruch 5 rückbeziehen, 9 und 13, soweit sich dieser nicht mittelbar auf Patentanspruch 5 rückbezieht, sowie die die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) betreffenden Patentansprüche 1 bis 3 erweisen sich ebenfalls als nicht bestandsfähig. Diese Patentansprüche fallen der Nichtigkeit anheim, weil die Bereitstellung ihrer Gegenstände jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht. Daher kann dahingestellt bleiben, ob die Gegenstände dieser Patentansprüche überhaupt noch neu sind, nachdem die Verbindungen der US-Patentschrift HE14 ebenfalls als Bestandteile pharmazeutischer Zusammensetzungen vorgesehen sind (vgl. Patentanspruch 3) und der Fachmann in diesem Dokument nicht nur - wie vorstehend dargelegt - die optischen Isomeren und, nachdem dort auch auf die Trennung von Diastereomeren verwiesen wird, die zwei Enantiomerenpaare R₁SSS/S₁RRR und R₁SRR/S₁RSS als offenbart ohne weiteres mitliest. Dies trifft umso mehr zu, als die beanspruchten Zusammensetzungen nicht auf zwei Wirkstoffe beschränkt sind und daher auch jegliche in diesem Dokument beschriebenen Mischungen mit mehr als zwei Enantiomeren mit gleichem Substitutionsmuster, wie z. B. die Substanz 84, enthalten können.

2.1. Der erteilte Patentanspruch 4 umfasst u. a. solche pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoffe neben den unter die allgemeine Formel (I) gemäß Streitpatent genannten Verbindungen mit der Konfiguration „R₁SSS“ auch zumindest deren Enantiomeren mit der Konfiguration „S₁RRR“ als blutdrucksenkendes Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatatorischer Aktivität enthalten, wie z. B. das unter dem Trivialnamen „d,l-Nebivolol“ bzw. „Nebivolol“ bekannte Enantiomerenpaar [2R,αS,2'S,α'S]-α,α'-[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] und [2S,αR,2'R,α'R]-α,α'-[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (vgl. auch die nachgeordneten Patent-

ansprüche 3 und 6). Den nächstliegenden Stand der Technik stellt nach Auffassung des Senates daher die US-Patentschrift 4 654 362 (HE14) dar. Diese betrifft 2,2'-Iminobisethanol-Derivate der dort angegebenen Formel (I) und deren stereochemisch isomeren Formen mit selektiver β_1 -Rezeptor blockierender Wirkung kombiniert mit vasodilatatorischen Eigenschaften sowie die Verwendung dieser Verbindungen als blutdrucksenkende Mittel (vgl. Patentansprüche 1 und 3 sowie Beschreibung Sp. 1 Z. 26 bis Sp. 3 Z. 34, Sp. 5 Z. 52 bis 66, Sp. 6 Z. 55 bis 65 und Beispiele 26 und 27). Als bevorzugt werden in diesem Zusammenhang jene Verbindungen beschrieben, bei denen nicht mehr als zwei der Substituenten R_{10} bis R_{17} in der allgemeinen Formel (I) nicht Wasserstoff sind (vgl. Sp. 2 Z. 37 bis 39). Nur solche Verbindungen, die diese Vorgabe erfüllen, sind sodann auch Gegenstand der Herstellungsbeispiele (vgl. Beispiel 23 Tabellen) und pharmakologischen Versuche (vgl. Beispiel 26 Tabelle I). Bei diesen Versuchen handelt es sich um die Messung der erwünschten, die Kontraktionskraft des Herzens steigernden β_1 -Aktivität am isolierten rechten Meerschweinchen-Vorhof, und der vorliegend nicht erwünschten, die Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur beeinflussenden β_2 -Aktivität an der präparierten Meerschweinchen-Trachea. Dabei haben sich gemäß der US-Patentschrift HE14 vier Stereoisomerengemische, die Substanzen 90, 89, 99 und 84, als sehr wirksam erwiesen. Sie besitzen gegenüber den weiteren getesteten Substanzen nämlich einen sehr hohen Selektivitätsquotienten β_2/β_1 , d. h. eine hohe β_1 -Affinität und gleichzeitig eine geringe Wirkung auf den β_2 -Rezeptor. Von diesen vier Substanzen wiederum weisen die Substanzen 84 und 99 die höchste β_1 -Affinität, von diesen beiden aber die Substanz 84 eine niedrigere β_2 -Affinität auf, nachdem der dafür ermittelte Wert in der Tabelle I des Beispiels 26 für dieses Stereoisomerengemisch mit größer 10 angegeben wird, dagegen bei dem Stereoisomerengemisch 99 mit gleich-größer 10. Zum maßgeblichen Zeitpunkt war dem Fachmann aus den in Teilen übereinstimmenden Publikationen zu Untersuchungen zum hämodynamischen Effekt verschiedener β_1 -Blocker desselben jeweils federführenden Autors, nämlich Jean De Créé, in Drug Development Research 1986, 8, S. 109 bis 117 (HE29) und Angiology, 1987, S. 440 bis 448 (HE12) überdies bekannt gewesen, dass eine Substanz mit der Bezeichnung „R 67 555“, die dort einmal als „Nabivolol“ einmal als „Nebivolol“ bezeichnet

wird, sich sowohl in vitro als auch in vivo als ein potenter und selektiver β_1 -Adrenozeptor-Blocker erwiesen hat. Darüber hinaus wusste er aus diesem Stand der Technik auch, dass diese Substanz in geringerer Dosierung als herkömmliche Wirkstoffe - genannt werden in diesem Zusammenhang Atenolol, Pindolol und Propanolol - bei der Reduzierung der Herzfrequenz und bei der Absenkung des systolischen Blutdruckes eine mit diesen vergleichbare Wirkung zeigt. Gleichzeitig besitzt diese Substanz, den Ausführungen in diesen Entgegenhaltungen folgend, ein einzigartiges hämodynamisches Profil, weil es die linksventrikuläre Leistung nicht beeinträchtigt bzw. sogar die Herzfunktion fördert (vgl. HE29 S. 110 „Introduction“ und S. 115 vorletzter Satz bis S. 116 Abs. 1 sowie HE12 S. 440 „Abstract“ bis S. 441 „Introduction“ i. V. m. S. 448 „References“ 3. und S. 447/448 „Discussion“). Über die Substanz mit der Bezeichnung „R 67 555“ wusste der Fachmann ferner, dass sie die gleiche Grundstruktur wie die in der US-Patentschrift HE14 beschriebene Substanz 84 und darüber hinaus zumindest auch die gleiche isomere Form „AB“ aufweist. Im gleichen Heft der Zeitschrift „Drug Development Research“, in dem der wissenschaftliche Beitrag HE29 publiziert worden ist, dem Heft 8 aus dem Jahr 1986 (HE28), ist nämlich in einem vorausgehenden Artikel, der 33 Jahre Wirkstoff-Forschung mit Dr. Paul Janssen beschreibt, auf S. 5 in der Fig. 2, re. Sp. letzte Formelzeichnung die Substanz „R 67 555“ mit der isomeren Form (AB)₁ angegeben. Auf S. 13 dieses Artikel wird sodann in Verbindung mit dem Synthesejahr 1985 auf den nachfolgenden Artikel HE29 hingewiesen.

In Kenntnis dieses Standes der Technik bedurfte es daher keines erfinderischen Zutuns, zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe, die Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatatorischer Aktivität zu verbessern, eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Patentanspruch 4 bereitzustellen, die u. a. neben einem RSSS-Isomer der allgemeinen Formel (I) auch das SRRR-Isomer davon, d. h. das sich damit ergebende Enantiomerenpaar, umfasst. Wie vorstehend bereits ausgeführt, wird dem Fachmann nicht nur mit der US-Patentschrift HE14 die Lehre vermittelt, dass die dort beschriebene Substanz 84 das beste Wirkungsspektrum aufweist, er wusste z. B. aus dem wissenschaftlichen Beitrag HE29 auch, dass eine Verbindung mit glei-

cher Grundstruktur und zumindest entsprechender stereoisomerer Form im besonderen Interesse der Fachwelt stand, weil sie über ihre selektive β_1 -Adrenozeptor blockierenden Eigenschaften hinaus in weit geringerer Dosierung als herkömmliche Wirkstoffe den systolischen Blutdruck effektiv senkt und gleichzeitig ein einzigartiges hämodynamisches Profil aufweist. Dem fachkundigen Leser der Entgegenhaltung HE14 ist von der Substanz 84 ferner bekannt gewesen, dass diese aus den zwei Enantiomerenpaaren RSSS/SRRR (= d,l-Nebivolol) und RSRR/SRSS, die wiederum diastereomer zueinander sind, besteht, es sich somit um eine Mischung von vier Enantiomeren handelt und diese Substanz gegenüber der Substanz 87 - mit gleicher Grundstruktur jedoch anderer Stereochemie - eine erheblich höhere β_1 -Aktivität aufweist (vgl. Beispiel 26 Tabelle I). Dass die Aktivität von Substanzen der allgemeinen Formel (I) gemäß Streitpatent abhängig von ihrer Stereochemie ist, ist für ihn ergänzend dazu auch bei einem Vergleich der in dieser Tabelle angegebenen Werte für das Enantiomergemisch AB der unsubstituierten Substanz 76 und der für die einzelnen Enantiomeren 79 bis 83 dieses Gemisches gemessenen Werte ersichtlich. Solche Ergebnisse stimmen mit dem Wissen des einschlägigen Fachmanns im Zusammenhang mit pharmakologisch aktiven Enantiomeren in allgemeiner Form überein, dass nämlich die einzelnen Stereoisomeren eines Enantiomerenpaares üblicherweise eine unterschiedliche biologische Aktivität besitzen (vgl. z. B. HE9 S. 453 Abs. 2 und 3 sowie Abs. 8 bis S. 454/455 übergreifender Absatz).

Angesichts dieses Sachstandes musste der Fachmann nur noch der im Rahmen von Wirkstoffisolierungen aus Substanzgemischen üblichen systematischen Vorgehensweise folgen, um die wirksame Substanz schrittweise über Anreicherungsverfahren in die Hand zu bekommen. Nachdem ihm bekannt war, dass es sich im Falle der Substanz 84 um zwei Enantiomerenpaare handelt, die diastereomer zueinander sind, ist nach Überzeugung des Senates nichts anderes als näher liegend anzusehen, als diese Enantiomerenpaare zu trennen, um über ein routinemäßiges Austesten der beiden sodann erhaltenen Fraktionen zu überprüfen, in welcher sich das wirksame Prinzip angereichert hat. Dieses kann mit dem Fachmann vertrauten Standardmethoden erfolgen, die er in Verbindung mit der Tren-

nung dieser Substanzklasse von vornherein in Erwägung ziehen wird, denn bei Diastereomeren erfolgt dieser Schritt bekanntlich durch die Anwendung physikalischer Methoden, wie z. B. einer Chromatographie an Silicagel oder durch Kristallisation (vgl. HE14 Sp. 4 Z. 40 bis 49 sowie Sp. 14 Beispiel 17, insb. Z. 62 bis 64, sowie DE 68 903 516 T2 S. 4 Abs. 2). Der Fachmann wird daher nicht, wie die Beklagte vorträgt, ausgehend von der Substanz 84 alle der von dieser umfassten vier Enantiomeren aufs Geratewohl und ohne zu wissen, welches der Paare die Wirkung weiterhin aufweist, stereoselektiv synthetisieren, wird doch der damit verbundene Aufwand durch die Eingrenzung auf nur noch zwei, als Träger des Wirkprinzips in Frage kommende Enantiomere, die nach einem üblichen Trennverfahren erhalten wurden, erheblich verringert. Dieses trifft um so mehr zu, als - wie die Beklagte vorgetragen hat - die Herstellung und Untersuchung jeder einzelnen Verbindung sehr aufwändig ist und jeweils für sich ein eigenes Forschungsvorhaben bzw. eine Dissertation darstellt. Zur Überprüfung, welches der Paare sodann in erster Linie die bereits in Verbindung mit der Verbindung 84 festgestellte sehr hohe β_1 -Aktivität und sehr geringe Wirkung auf den β_2 -Rezeptor aufweist, bedurfte es lediglich der Überprüfung in den auch in der Druckschrift HE14 beschriebenen Testsystemen am isolierten rechten Meerschweinchen-Vorhof und an der präparierten Meerschweinchen-Trachea. Dabei handelt es sich um Testsysteme, die auf dem vorliegenden Fachgebiet üblicherweise im Rahmen orientierender Versuchsreihen verwendet werden und sich bekanntlich durch einen geringen Zeitaufwand und eine gute Reproduzierbarkeit auszeichnen. Konnte der Fachmann in der Folge sodann einem der beiden Enantiomerenpaare die bei der Verbindung 84 bereits festgestellte hohe Wirksamkeit zuordnen, so bedurfte es keiner Überlegungen erfinderischer Art mehr, die beiden Enantiomeren dieses Paares ebenfalls in die Hand zu bekommen und entsprechend auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen. Sind doch auch in diesem Fall die zwei zur Auswahl stehenden Vorgehensweisen, die stereoselektive Enantiomerentrennung (vgl. dazu auch HE9 S. 452 Abs. 3 und 5) oder die stereoselektive Synthese, beides Methoden, die - wie vorstehend bereits dargelegt - dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt an sich bekannt waren und unter denen er sich unter Abwägung des jeweiligen Aufwandes die ihm am besten geeignete auswählen konnte (vgl. HE14 Sp. 4 Z. 49 bis 56,

DE 689 03 516 T2 S. 4 Abs. 2 und S. 6 Abs. 1). Wenn er schließlich im Zusammenhang mit der Testung der Einzelsubstanzen feststellt, dass keines der Enantiomeren für sich die Höhe der mit dem Enantiomerenpaar erhaltenen Selektivität gegenüber dem β_1 -Rezeptor bei gleichzeitig geringer Wirksamkeit gegenüber dem β_2 -Rezeptor aufweist bzw. das SRRR-Isomere in erster Linie für die blutdrucksenkende Wirkung verantwortlich ist, während das RSSS-Isomere diesbezüglich aber eine weit geringere Aktivität aufweist, die Aktivität des Enantiomerenpaares wiederum gegenüber diesen Werten nicht nur additiv erhöht sondern potenziert ist, so ist diese Feststellung nicht die Folge von Überlegungen erfinderischer Art, sondern vielmehr eine Folge des vorstehend dargelegten nahegelegten Handelns (vgl. auch Busse, PatG, 6. Aufl. § 4 Rdn. 134).

Dieses Enantiomerengemisch sodann in der Folge zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger als pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, wie es im erteilten Patentanspruch 4 beansprucht wird, kann gleichfalls keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten, nachdem die US-Patentschrift HE14 ebenfalls bereits pharmazeutische Zusammensetzungen beschreibt, die die Substanzen gemäß der allgemeinen Formel (I) enthalten (vgl. Patentanspruch 3 i. V. m. Sp. 5 Z. 67 bis Sp. 6 Z. 12).

Zu keiner anderen Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit kann das Argument der Beklagten führen, die erfinderische Leistung sei vorliegend darin zu sehen, beide Enantiomere kombiniert zu haben. Der Fachmann hätte nämlich ausgehend von der Verbindung 84 diese auf keinen Fall in die Enantiomerenpaare aufgetrennt, sondern sogleich die Einzelverbindungen synthetisiert und erst über eine Kombination von zwei der sodann vier zur Verfügung stehenden Verbindungen die nicht vorhersehbar wirksame Kombination der in Rede stehenden Enantiomeren bereitgestellt. Deren Wirkung, so trägt die Beklagte weiter vor, sei umso überraschender gewesen, als das RSSS-Enantiomer im Test nicht die gewünschte Wirkung gezeigt habe, der Fachmann eine Kombination mit dieser Verbindung daher von vornherein ausgeschlossen hätte. Diesem Vortrag kann sich der Senat nicht anschließen, weil der Fachmann alleine schon aus Gründen der Verfahrensökono-

mie - wie vorstehend ausgeführt - die Substanz 84 zunächst in an sich bekannter Weise in die beiden Enantiomerenpaare RSSS/SRRR (= d, l-Nebivolol) und RSRR/SRSS auftrennen wird und zur Orientierung, bei welchem dieser Paare eine Anreicherung des Wirkprinzipes gelungen ist, deren Wirksamkeit untersucht wird, bevor er gegebenenfalls die stereoselektive Synthese einzelner Enantiomere ins Auge fasst. Nachdem sich dabei jedoch bereits erwies, dass die Wirkung des Enantiomerenpaares RSSS/SRRR die Summenwirkung der beiden einzelnen Enantiomeren übertrifft, liegt es auf der Hand, unter Einsparung einer Reihe von Verfahrungs-schritten, dieses bereits die Erwartungen erfüllende Enantiomerenpaar direkt zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zu verwenden, anstatt ausgehend von den - erst stereoselektiv zu synthetisierenden - einzelnen Enantiomeren diese wieder zu den entsprechenden Paaren zu rekombinieren, um die dem Streitpatent zugrunde liegende Aufgabe zu lösen. In diesem Zusammenhang mag es für den Fachmann zwar von Interesse sein, dass einer der Partner dieses Paares zwar nicht wirksam ist, ein Zusammenwirken beider Partner jedoch in synergistischer Weise erfolgt. Die Lösung dieser Aufgabe ergab sich für ihn aber bereits mit der Trennung der beiden die Substanz 84 bildenden Enantiomerenpaare, die alleine schon bedingt war durch die im Zug einer für weitere Untersuchungen eines Wirkprinzipes erforderlichen Wirkstoff-Anreicherung.

Auch der Vortrag der Beklagten kann den Senat nicht überzeugen, der Fachmann habe auch deshalb nur die jeweils einzelnen Enantiomeren im Auge gehabt, weil Wirkstoffe in Form von Razematen bzw. Enantiomerenpaaren - in diesem Zusammenhang verweist die Beklagte auf die in der mündlichen Verhandlung überreichten Zulassungsbestimmungen für Japan (Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances - Center for Drug Evaluation and Research - Food and Drug Administration - Department of Health and Human Services, February 1987 sowie Pharmaceutical Manufacturing Guidelines - 1985 Edition - Edited by the Society of Japanese Pharmacopoeia - Published by Yakugyo Jiho-Sha (The Pharmaceutical Times Company)) - zum maßgeblichen Zeitpunkt von den dafür zuständigen Behörden nicht mehr zugelassen worden seien. Abgesehen davon, dass vorliegend in Japan

geltende Zulassungsbestimmungen keine Rolle für die Bereitstellung von Wirkstoffen spielen dürften, die in Deutschland gegebenenfalls zugelassen werden sollen, enthalten diese Bestimmungen nicht ein Verbot von Zulassungen von Enantiomerenpaaren als Wirkstoffe. In diesen Dokumenten wird vielmehr darauf hingewiesen, dass es wünschenswert sei, die Stereoisomeren einzeln hinsichtlich ihrer strukturellen, pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften zu untersuchen (vgl. Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances ..., S. 36, Abs. 3 sowie Pharmaceutical Manufacturing Guidelines, 6. Seite der eingereichten Unterlagen, Abs. 1). Dieses liegt im Einklang mit der in der Fachwelt zum maßgeblichen Zeitpunkt herrschenden Auffassung, dass die Trennung von Stereoisomeren und die Untersuchung der individuellen Isomeren wichtig für eine korrekte biologische Auswertung ist (vgl. HE8 S. 667 li. Sp. Abs. 3). Nachdem dem Fachmann zudem bekannt war, dass die Wirksamkeit der einzelnen Enantiomeren eines Razemates bzw. Enantiomerenpaares nicht nur von unterschiedlicher Höhe sein kann, sondern sich die Wirksamkeit grundsätzlich unterscheiden kann, wobei eines davon in erster Linie für unerwünschte Nebenwirkungen verantwortlich sein kann (vgl. z. B. HE8 S. 664 li. Sp. Abs. 3 Mitte oder HE 9 S. 454 Pkt. 1.), lag es überdies alleine schon deshalb im Interesse des Fachmannes, seiner Sorgfaltspflicht nachzukommen und die beiden Enantiomeren des in Rede stehenden Enantiomerenpaares auch getrennt für sich zu untersuchen.

2.2. Die auf den Patentanspruch 4 direkt oder indirekt rückbezogenen Patentansprüche 6 sowie 7 und 8, soweit diese nicht auf Patentanspruch 5 rückbezogen sind, teilen dessen Schicksal und fallen ebenso der Nichtigkeit anheim.

2.2.1. Mit dem Patentanspruch 6 wird eine pharmazeutische Zusammensetzung beansprucht, die als blutdrucksenkendes Mittel das auch unter dem Trivialnamen d-Nebivolol bekannte $[2S, \alpha R, 2'R, \alpha'R]-\alpha, \alpha'$ -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] enthält. Diese Verbindung bildet mit dem RSSS-Isomer gleicher Grundstruktur eines der beiden von der in der Entgegnung HE14 beschriebenen Verbindung 84 umfassten Enantiomerenpaare. Die

vorstehend zum übergeordneten Patentanspruch 4 dargelegten Argumente gelten daher auch für diesen Patentanspruch voll umfänglich.

2.2.2. Gemäß erteiltem Patentanspruch 7 werden die Anteile der beiden wirksamen Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß Patentanspruch 4 auf ein Molverhältnis von 1:1 beschränkt. Liegen die d- und l-Form einer Verbindung, d. h. beide Enantiomere, in gleichen Teilen vor, so wird von einem Razemat gesprochen. Razemate bilden sich - und dieses gehört zu den Grundregeln der organischen Chemie - üblicherweise stets dann, wenn chirale, d. h. optisch aktive Verbindungen aus achiralen, d. h. optisch inaktiven Verbindungen hergestellt werden (vgl. z. B. HE8 S. 663 re. Sp. Abs. 2 sowie HE9 S. 452 Abs. 6). Dies trifft nach Überzeugung des Senates so jeweils auch auf die beiden die Substanz 84 der US-Patentschrift HE14 bildenden zwei Enantiomerenpaare und damit das vorliegend in Rede stehende Enantiomerenpaar RSSS/SRRR (= d,l-Nebivolol) zu. Das Merkmal gemäß Patentanspruch 7, das Vorliegen der beiden wirksamen Bestandteile in einem Molverhältnis von 1:1, wird von diesem Enantiomerenpaar daher von vornherein erfüllt. Für den Senat haben sich keine Anhaltspunkte - weder aus der Entgegenhaltung HE14 noch aus dem Streitpatent - ergeben, die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß der US-Patentschrift HE14 folge nicht dieser allgemein gültigen Regel und die einzelnen Stereoisomeren der dort offenbarten Enantiomerenpaare würden in unterschiedlichen Anteilen gebildet. Dieses trifft um so mehr zu, als auch in der nachveröffentlichten Literatur im Zusammenhang mit dem in Rede stehenden Enantiomerenpaar, das dort ebenfalls unter dem Trivialnamen „Nebivolol“ geführt wird, von einem Razemat gesprochen wird (vgl. HE13 S. 33 FW 13.1 Abs. 1 sowie HE16 S. 453 li. Sp. Abs. 1). Läge jedoch ein Enantiomerenpaar vor, dessen Stereoisomeren in unterschiedlichen Anteilen während der Reaktion gebildet würden, so wäre dieses alleine schon daran zu ersehen, dass dieses optisch aktiv wäre, was die Aufmerksamkeit der Fachwelt auf jeden Fall auf sich gezogen hätte und nach Überzeugung des Senates keineswegs in der Literatur unerwähnt geblieben wäre.

Der Argumentation der Beklagten, man könne - wie auch aus dem von ihr vorgelegten Gutachten NiV8 ersichtlich sei - nicht davon ausgehen, dass innerhalb des in Rede stehenden Enantiomerenpaares ein racemisches Gemisch vorliege, vermag der Senat daher nicht zu folgen. Werden bei der Synthese die Enantiomeren eines Paares nicht in gleichen Anteilen gebildet, so handelt es sich, wie auch aus dem dem Gutachten NiV8 beiliegenden, allesamt nachveröffentlichten Dokumenten zu entnehmen ist, um Sonderfälle (vgl. NiV8 i. V. m. Anlagen 2 bis 5). Von Seiten der Beklagten ist nicht belegt worden, dass das Verfahren zur Herstellung der in Rede stehenden Verbindung gemäß der Druckschrift HE14 von dem üblichen Verlauf abweicht. Vielmehr wird im Gutachten NiV8 selbst nur von der Möglichkeit der Enantiomerenbildung in unterschiedlichen Anteilen gesprochen bzw. ausgeführt, dass nicht von vornherein *à priori* davon ausgegangen werden könne, dass jeweils beide Enantiomere in gleichen Anteilen vorliegen müssten (vgl. NiV8 S. 5 Abs. 2 bis S. 6 Abs. 2 und S. 7 4.4). Auf Befragen des Senates trug der von Seiten der Beklagten zu diesem Sachverhalt benannte Gutachter darüber hinaus ergänzend vor, dass sich 1:1-Gemische in den meisten Fällen so ergäben und auch vorliegend die Bildung eines 50:50-Gemisches nicht auszuschließen sei.

2.2.3. Die Maßgabe gemäß Patentanspruch 8, dass das Molverhältnis der beiden wirksamen Bestandteile von 1:1 verschieden ist, kann die Patentfähigkeit der damit beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzung gleichfalls nicht begründen. Dem Fachmann war im Zusammenhang mit racemischen Wirkstoffen nämlich bekannt, dass dieses üblicherweise von vornherein vorgegebene Anteilsverhältnis der Enantiomeren gleichzeitig nicht auch optimal sein muss, nachdem beide Enantiomere sehr unterschiedliche pharmakologische Wirkungen aufweisen können (vgl. HE8 S. 664 re. Sp. Abs. 3 und S. 667 li. Sp. Abs. 2 sowie HE9 S. 454 Pkt. 1. bis 4., insb. Pkt. 4.). Es ist daher der Routinetätigkeit des einschlägigen Fachmannes zuzurechnen, einen aus zwei Wirkkomponenten vorliegenden Wirkstoff mit unterschiedlichen Anteilen der einzelnen Komponenten auszutesten, um auf diese Weise die ihm als optimal erscheinende Zusammensetzung zu ermitteln. Dabei handelt es sich aber lediglich um eine Optimierung, zu deren Durchführung der Fachmann alleine schon in Kenntnis der allgemeinen Fachwissen repräsentie-

renden wissenschaftlichen Übersichtsartikel HE8 bzw. HE9 veranlasst ist und die im Rahmen seines fachmännischen Könnens erfolgen wird (vgl. Benkard, PatG 10. Aufl., § 4 Rdn. 61; Schulte, PatG 7. Aufl. § 4 Rdn. 113).

2.3. Der erteilte Patentanspruch 9 ist aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit gleichfalls nicht bestandsfähig.

Die Bereitstellung eines Produktes gemäß Patentanspruch 9, das eine Verbindung der Formel (I) und ein blutdrucksenkendes Mittel enthält, somit z. B. auch das in Rede stehende Enantiomerenpaar „d,l-Nebivolol“, zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Anwendung in der Blutdrucktherapie beruht nicht auf Überlegungen erfinderischer Art. Bei diesen Applikationsformen handelt es sich um die drei dem Fachmann zur Verfügung stehenden Alternativen, wenn im Zuge einer Therapie mehr als ein Wirkstoff verabreicht werden soll. Aus diesen wird er sodann die ihm jeweils am besten geeignete auswählen, wobei maßgeblich für die Auswahl in jedem Fall der beabsichtigte Anwendungsbereich und die Praktikabilität ist. Die zweckmäßige Herrichtung eines Arzneimittels erfordert aber kein erfinderisches Zutun, sondern stellt eine Routinetätigkeit des mit der Entwicklung von Arzneimitteln befassten Fachmannes dar.

2.4. Auch das Verfahren nach Patentanspruch 13 zur Herstellung einer Zusammensetzung nach den Patentansprüchen 4, 6, 7 und 8, soweit letztere nicht auf Patentanspruch 5 rückbezogen sind, und 12 weist keine Merkmale auf, die seine Patentfähigkeit begründen könnten. Die Maßgabe, die wirksamen Bestandteile innig mit dem pharmazeutischen Träger zu vermischen stellen nicht nur eine selbstverständliche Maßnahme im Zuge des Herstellungsverfahrens dar, sie wird so im übrigen auch in dem Dokument HE14 genannt (vgl. Sp. 6 Z. 3 bis 12).

2.5. Die gemäß den Patentansprüchen 1 bis 3 beanspruchte Verwendung der R₁SSS-Enantiomeren der allgemeinen Formel (I) ergibt sich bei einer Zusammenschau der US-Patentschrift HE14 mit dem wissenschaftlichen Beitrag von De Cree, J. et al. in Drug Development Research aus dem Jahr 1986 (= HE29)

und dem allgemeinen Fachwissen repräsentierenden Übersichtsartikel von Ariens, E. in J., Eur. J. Clin. Pharm. aus dem Jahr 1984 (=HE8) in nahe liegender Weise. Diese Patentansprüche können daher ebenfalls keinen Bestand haben.

2.5.1. Die beanspruchte Verwendung der unter die Formel (I) fallenden Verbindungen gemäß Patentanspruch 1 umfasst auch solche Ausführungsformen, bei denen deren Enantiomere, d. h. die SRRR-Enantiomere, als blutdrucksenkende Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität eingesetzt werden. Dabei stellt eine darunter zu subsumierende Ausführungsform die in den Patentansprüchen 3 und 6 angegebenen und streitpatentgemäß am meisten bevorzugten (vgl. Beschreibung S. 2 Abs. 3 und S. 5 Z. 6/7 von unten), ein Enantiomerenpaar bildenden, Stereoisomeren $[2R,\alpha S,2'S,\alpha'S]-\alpha,\alpha'$ -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] und $[2S,\alpha R,2'R,\alpha'R]-\alpha,\alpha'$ -[Iminobismethylen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (= d,l-Nebivolol) dar.

Wie unter II.2.1. dargelegt, wird die dem Streitpatent zu Grunde liegende Aufgabe, die Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität zu verbessern, bereits durch die durch die Dokumente HE14 und HE29 nahe gelegte Bereitstellung des die beiden vorstehend genannten Stereoisomeren umfassenden Enantiomerenpaares gelöst. Der Fachmann war aber auch angehalten, die beiden individuellen Enantiomeren - die er, wie vorstehend ebenfalls dargelegt, ohne erfinderisches Zutun in die Hand bekommen konnte - wegen der zu erwartenden unterschiedlichen biologischen Aktivität jedenfalls für sich zu untersuchen, sei es um deren Einzelwirkungen zu überprüfen, sei es auf Grund von Vorschriften der Zulassungsbehörden oder sei es bedingt durch seine Sorgfaltspflicht (vgl. Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances ..., S. 36, Abs. 3 sowie Pharmaceutical Manufacturing Guidelines, 6. Seite der eingereichten Unterlagen, Abs. 1 sowie HE8 S. 667 li. Sp. Abs. 3 i. V. m. HE8 S. 664 li. Sp. Abs. 3 Mitte). Wenn der Fachmann im Rahmen dessen sodann die Beobachtung machte, dass die pharmakologische Wirkung des Enantiomerenpaares über der Summenwir-

kung der beiden Enantiomeren lag, d. h. das Zusammenwirken beider Enantiomere zu einer Potenzierung der Wirkung führte, wobei sich eines der Enantiomere, nämlich das RSSS-Stereoisomer, als weit wirksamer hinsichtlich der adrenergen und/oder vasodilatorischen Aktivität erwies als das SRRR-Enantiomer, so ist dieses Erkenntnis lediglich die zwangsläufige Folge des durch den Stand der Technik nahe gelegten Handelns, kann aber nicht die erfinderische Tätigkeit begründen (vgl. auch BGH GRUR 2003, 317 Ls., 320 II.2.d.bb) - „Kosmetisches Sonnenschutzmittel“ und EPA T 254/93 ABl. 1998, 285 - Verhütung von Hautatrophie/ORTHO PHARMACEUTICAL). Die Verwendung des in Rede stehenden SRRR-Enantiomeren zusammen mit dem RSSS-Enantiomeren zur Potenzierung der in erster Linie mit dem RSSS-Stereoisomer verbundenen adrenergen und/oder vasodilatorischen Aktivität beruht daher aus vorstehend genannten Gründen nicht auf einem erfinderischen Zutun.

Die Beklagte hat im Rahmen der mündlichen Verhandlung zur Verteidigung dieses Patentanspruches nichts vorgetragen, vielmehr verwies sie dazu auf die im Zusammenhang mit der Verteidigung des erteilten Patentanspruch 4 vorgetragenen Argumente.

2.5.2. Die auf den Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche 2 und 3 teilen dessen Schicksal und fallen ebenso der Nichtigkeit anheim. Sie betreffen lediglich streitpatentgemäß als bevorzugt erachtete Verbindungen der im erteilten Patentanspruch 1 angegebenen Formel (I). Die zum Patentanspruch 1 dargelegten Gründe gelten hier daher ebenfalls vollumfänglich.

III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen I bis V erweisen sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit als gleichfalls nicht bestandsfähig, soweit sie nicht Patentanspruch 5 erteilter Fassung oder der hierauf unmittelbar oder mittelbar rückbezogenen Patentansprüche erteilter Fassung entsprechen.

1. Die Patentansprüche 1 bis 11 gemäß Hilfsantrag I entsprechen den erteilten Patentansprüchen 1, 3 bis 6, 9 und 13 gemäß Hauptantrag, mit der Ausnahme, dass die mit Patentanspruch 1 beanspruchte pharmazeutische Zusammensetzung nunmehr ausschließlich aus den dort genannten zwei Wirkstoffkomponenten besteht. Damit mag der beanspruchte Gegenstand beschränkt worden sein, nachdem er aber weiterhin als wirksame Komponenten nicht nur die in der US-Patentschrift HE14 vorbeschriebenen Verbindungen der Formel (I) mit β_1 -Rezeptor blockierenden Eigenschaften enthält, sondern insbesondere auch die in den erteilten Patentansprüchen 3 und 6 genannten difluorierten Enantiomeren, treffen die zu den entsprechenden erteilten Patentansprüchen jeweils dargelegten Nichtigkeitsgründe hier ebenso zu.

2. Nichts anderes gilt für die Patentansprüche 1 bis 6 gemäß Hilfsantrag II und die Patentansprüche 1 bis 5 gemäß Hilfsantrag III, die sich von den erteilten Patentansprüchen 4, 13, 9 und 1 gemäß Hauptantrag lediglich durch eine weitere Beschränkung der Verbindung (a) bzw. auch (b) auf die in den erteilten Patentansprüchen 3 und 6 genannten Enantiomeren unterscheiden. Die Diskussion der erfinderischen Tätigkeit des Patentgegenstandes gemäß Hauptantrag erfolgte bereits im Hinblick auf diese bevorzugte Ausführungsform, weshalb die dort unter II.2. genannten Nichtigkeitsgründe entsprechend gelten.

3. Der einzige Patentanspruch gemäß Hilfsantrag IV ist nur noch auf die Verwendung des im erteilten Patentanspruch 3 angegebenen RSSS-Enantiomeren zur Potenzierung der Wirkung des im erteilten Patentanspruch 6 genannten SRRR-Enantiomeren beschränkt. Die im Zusammenhang mit den die Verwendung betreffenden erteilten Patentansprüchen 1 bis 3 gemäß Hauptantrag unter II.2.5. dargelegten Argumente gelten daher auch für diesen Patentanspruch voll umfänglich.

4. Der Hilfsantrag V umfasst wiederum zwei Patentansprüche, von denen sich der eine pharmazeutische Zusammensetzung betreffende Patentanspruch 1 vom erteilten Patentanspruch 4 gemäß Hauptantrag nicht nur durch eine Beschränkung

der Wirkstoffe auf die in den erteilten Patentansprüchen 3 und 6 ein Enantiomerenpaar bildenden Stereoisomeren unterscheidet, sondern auch durch die im erteilten Patentanspruch 7 angegebene Maßgabe, dass deren Molverhältnis 1:1 ist. Auch der die Verwendung betreffende Patentanspruch 2 unterscheidet sich in diesen Merkmalen vom Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag. Mit diesen Beschränkungen hat sich gegenüber den Gegenständen gemäß den erteilten Patentansprüchen 1 und 4 jeweils i. V. m. den erteilten nachgeordneten Patentansprüchen 3, 6 und 7 nach Hauptantrag kein anderer Sachverhalt ergeben. Daher wird auf die vorstehenden Ausführungen unter II.2. insbesondere II.2.1., II.2.3 und II.2.5. voll umfänglich verwiesen.

IV.

Damit erweist sich auch das von den Klägerinnen 2 und 5 ebenfalls angegriffene ergänzende Schutzzertifikat DE 196 75 037 als nicht bestandsfähig, weil das Grundpatent, wie im Urteilstenor angegeben, nicht bestandsfähig ist. Die Nichtigkeit des ergänzenden Schutzzertifikats folgt daher gemäß Art. 15 Abs. 1 c) VO (EWG) Nr. 1768/92 (AMVO) aus der Nichtigkeit des Grundpatents.

V.

Was die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß erteiltem Patentanspruch 5 betrifft, erweist sich diese entgegen der Ansicht der Klägerinnen 1 und 4 als bestandsfähig, weil sie neu ist und ihre Bereitstellung auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

1. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die als wirksame Komponenten eine Verbindung der Formel (I) sowie als blutdrucksenkendes Mittel mit adrenerger und/oder vasodilatatorischer Aktivität die im erteilten Patentanspruch 5 angegebenen Substanzen enthalten, sind gegenüber dem entgegengehaltenen Stand der Technik neu. In keinem der vorliegenden Dokumente werden Kombinationen der Verbindungen der Formel (I) mit den im Patentanspruch 5 angegebenen Substan-

zen genannt. Die Neuheit wurde auch von keiner der Klägerinnen in Abrede gestellt.

2. Die Bereitstellung dieser pharmazeutischen Zusammensetzungen beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Keinem der vorliegenden Dokumente, die sich - soweit sie blutdrucksenkende Mittel betreffen - nur mit der Aktivität von Wirkstoffen befassen, die ausschließlich von Enantiomerenpaaren gebildet werden, sind Anregungen dahingehend zu entnehmen, die dem Streitpatent zu Grunde liegende Aufgabe, nämlich verbesserte Blutdruckmittel bereitzustellen bzw. die Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln mit adrenerger und/oder vasodilatorischer Aktivität zu verbessern, dadurch zu lösen, dass diese blutdrucksenkenden Mittel mit einem als geringer wirksam erkannten Stereoisomeren der Formel (I) eines Enantiomerenpaares, das als solches ebenfalls eine adrenerge und/oder vasodilatorische Aktivität aufweist, kombiniert werden. Auch wenn der Fachmann bei der Untersuchung dieses Enantiomerenpaares festgestellt hatte, dass die beiden Enantiomeren dieses Paares insofern zusammen wirkten, als die Höhe der gemessenen Aktivität des Enantiomerenpaares über der Summenwirkung beider individuellen Enantiomeren lag, konnte er nicht von vornherein davon ausgehen, dass diese insbesondere i. V. m. dem Enantiomerenpaar gemäß den erteilten Patentansprüchen 3 und 6 (= d,l-Nebivolol) beobachtete potenzierende Wirkung auch dann beobachtet werden kann, wenn das Enantiomere gemäß der Formel (I) mit Substanzen mit abweichender Grundstruktur kombiniert wird (vgl. DE 689 03 516 T2 S. 14/15 Pharmakologische Beispiele). Die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung wie sie mit dem erteilten Patentanspruch 5 beansprucht wird, hat daher im Hinblick auf den vorliegenden Stand der Technik nicht nahe gelegen.

3. Mit Patentanspruch 5 haben auch die Patentansprüche 7, 8 und 13 Bestand, soweit sie auf Patentanspruch 5 unmittelbar oder mittelbar rückbezogen sind. Der Senat geht seiner Spruchpraxis folgend (z. B. Urteil vom 10. Juli 2006, 3 Ni 3/04 (EU); Urteil vom 8. März 2007, 3 Ni 27/04 (EU) davon aus, dass im

Rahmen des Klagebegehrens auch ein Minus in Form einzelner, von dem geltend gemachten Nichtigkeitsgrund nicht betroffener Patentansprüche oder alternativ formulierter Anspruchsteile zuzusprechen ist, ohne dass hierauf ein konkret beschränkter Anspruch oder Anspruchssatz des Patentinhabers gerichtet sein müsste, sofern dies nicht seinem ausdrücklich erklärten Willen widerspricht (vgl. auch Busse, PatG, 6. Aufl., § 83 Rdn. 26). Dementsprechend ist auch bei der gemäß § 133 BGB gebotenen, an dem wirklichen und erkennbar erklärten Willen der Klägerinnen 2, 3 und 5 orientierten Auslegung ihrer Klageanträge (vgl. Thomas/Putzo ZPO 28. Aufl., Einl. III Rdn. 16; BGH NJW 2001, 3789-3790 m. w. N.; Schulte PatG 7. Aufl., Einl. Rdn. 106 sowie Rdn. 110 zur Auslegung von Verfahrensrecht) davon auszugehen, dass von der Klage die Patentansprüche 7, 8 und 13 in ihrem unmittelbaren Rückbezug auf Patentanspruch 5 ebenfalls ausgenommen sind.

VI.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. §§ 92 Abs. 2 Nr. 1, 100 Abs. 2 und 101 Abs. 2 ZPO. Von der Bildung einer Kostenquote entsprechend dem anteiligen Unterliegen der Klägerinnen 1 und 4 und Obsiegen der Beklagten und ihrer Streitgenossinnen hat der Senat abgesehen, weil das wirtschaftliche Interesse der Allgemeinheit, insbesondere der Mitbewerber der Patentinhaberin an der Vernichtung des Patentanspruchs 5 sowie der Patentansprüche 7, 8 und 13 in ihrer unmittelbaren oder mittelbaren Rückbeziehung auf diesen Patentanspruch, der eine nicht zugelassene pharmazeutische Zusammensetzung betrifft, für die kurze Restlaufzeit des Grundpatents als so geringfügig erscheint, dass es im Verhältnis zu dem Umfang des Obsiegens vernachlässigt werden kann. Für die als Streitgenossen der Beklagten geltenden Nebenintervenienten war gemäß

§ 101 Abs. 2 ZPO die Kostenfolge des § 100 ZPO anzuwenden. 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. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Dr. Schuster

Pr