



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am  
15. Mai 2007

3 Ni 5/05 (EU)

---

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

**betreffend das europäische Patent 0 287 926**

**(DE 38 85 928)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 15. Mai 2007 unter Mitwirkung ...

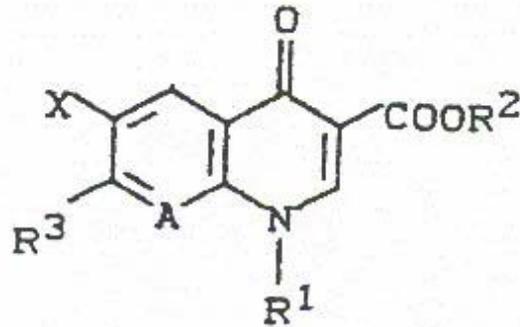
für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 287 926 wird mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten des Rechtsstreits gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

**Tatbestand**

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 12. April 1988 unter Inanspruchnahme der Priorität der deutschen Patentanmeldung DE 37 136 72 vom 24. April 1987 beim Europäischen Patentamt angemeldeten und mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland am 1. Dezember 1993 erteilten europäischen Patentes EP 0 287 926 B1 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 38 85 928 geführt wird. Das Streitpatent betrifft ein „Verfahren zur Herstellung von parenteral verabreichbaren Chinoloncarbonsäuren“ und umfasst in der für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten Fassung 9 Patentansprüche, die wie folgt lauten:

1. Lagerstabile, parenteral verabreichbare Lösungen von Chinoloncarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie Chinoloncarbonsäuren bzw. deren Derivate der allgemeinen Formel (I)



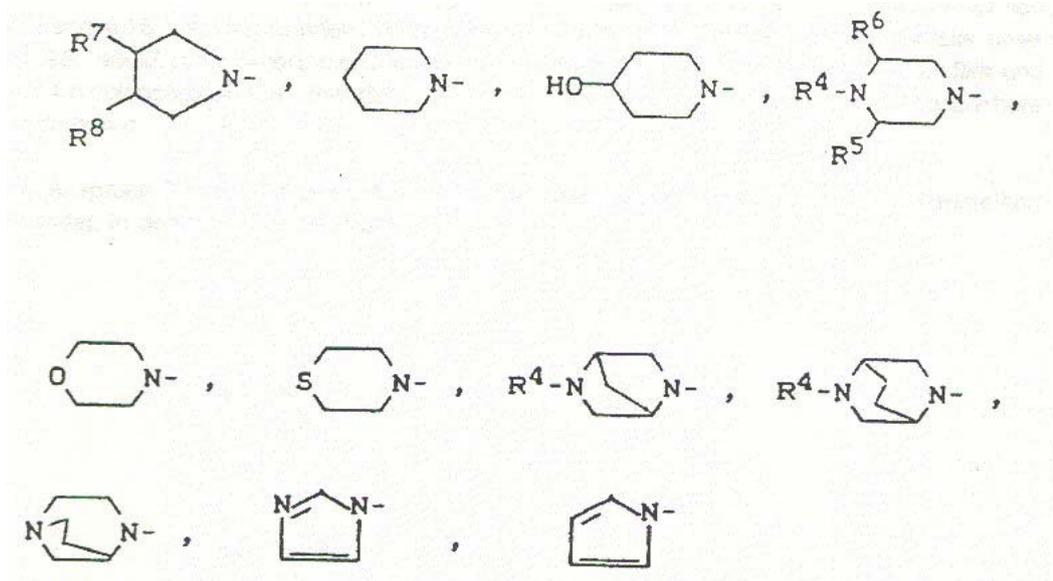
(I)

in welcher

R<sup>1</sup> für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Vinyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, Amino, Methyl-amino, Dimethylamino, Ethylamino, Phenyl, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl,

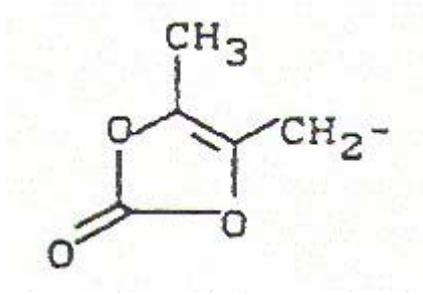
R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (5-Methyl-2-oxo-1,3dioxol-4-yl)-methyl,

R<sup>3</sup> für Methyl oder eine cyclische Aminogruppe wie



steht, worin

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, 2-Hydroxyethyl, Allyl, Propargyl, 2-Oxopropyl, 3-Oxobutyl, Phenacyl, Formyl, CFC<sub>12</sub>-S-, CFC<sub>12</sub>-SO<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CO-S-, Benzyl, 4-Aminobenzyl,



R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxymethyl,

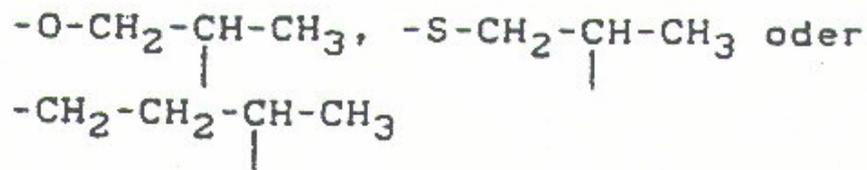
R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Amino, Methylamino, Ethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Chlor steht,

X für Fluor, Chlor oder Nitro und

A für N oder C-R<sup>9</sup> steht, worin

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, Halogen wie Fluor oder Chlor, Methyl oder Nitro steht oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur

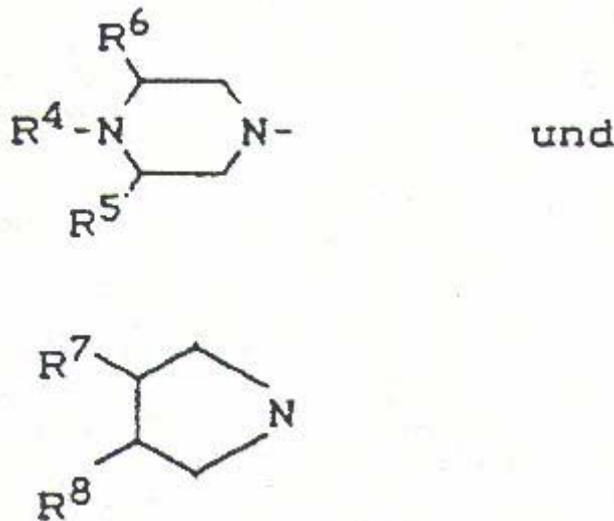


bilden kann,

in gelöster Form mit nicht mehr als 1 bis 10 ppm, bevorzugt 1 bis 5 ppm, bezogen auf die Hauptwirkstoffkomponente der Lösung an insbesondere nach Lagerung der Lösung zur Bildung von Ausfällungen neigenden Nebenkomponenten enthalten.

2. Verfahren zur Herstellung parenteral verabreichbarer Lösungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Wirkstoff der Formel I mit Säure löst, die Lösung bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt der Lösung, gegebenenfalls in Gegenwart von Aktivkohle, während 0,15 bis 150 Stunden, vorzugsweise 0,25 bis 110 Stunden, gegebenenfalls unter Rühren stehen lässt, die Lösung filtert, die Chinoloncarbonsäure mit basischen Reagentien ausfällt und die ausgefällte Chinoloncarbonsäure mit den üblichen Hilfsmitteln in eine parenteral applizierbare Darreichungsform bringt.

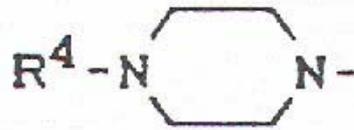
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoffe solche der allgemeinen Formel (I) verwendet, in denen  $R^3$  für die Reste



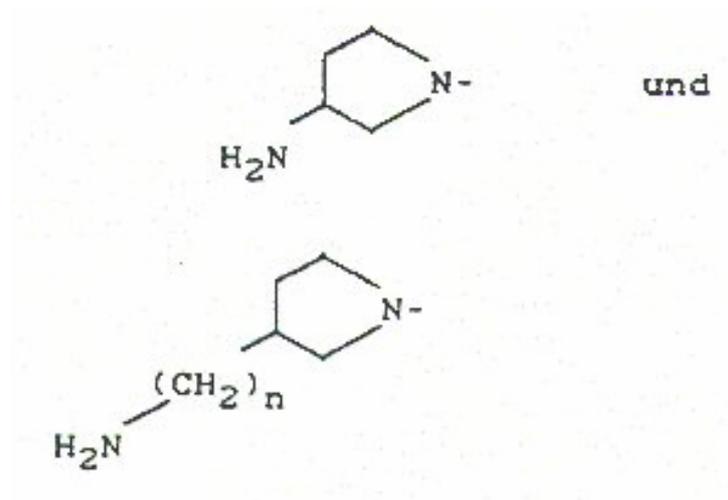
steht,

worin  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoffe solche der allgemeinen Formel I verwendet, in denen X für Fluor oder Chlor und A für CH, C-Cl, C-F oder C-Br steht.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoffe solche der allgemeinen Formel I verwendet, in denen X für Fluor und A für CH, C-Cl oder CF steht und  $R^3$  den Rest



mit R<sub>4</sub> = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH oder die Reste



mit n = 1 bis 4 bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Ciprofloxacin als Wirkstoff verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der jeweiligen Temperatur gesättigte salzsaure Lösungen des Ciprofloxacin 0,15 bis 150 Stunden stehen lässt und Aktivkohle einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Ausfällung Alkali- und Erdalkalihydroxide, Ammoniak oder organische Basen verwendet.

9. Lösungen bzw. Wirkstoffe, die nach dem Verfahren des Anspruchs 2 hergestellt werden, zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei für nichtig zu erklären, weil dessen Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 nicht neu sei und sich für den Fachmann zumindest in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergebe. Zur Begründung verweist sie auf folgende Druckschriften:

- NiK1** EP 0 287 926 B1,
- NiK2** DE 28 40 910 A1,
- NiK3** Auszug aus der Datenbank „druglaunch“ zu dem Beginn des Vertriebs des Arzneimittels Ciprobay in verschiedenen Ländern,
- NiK4** Richtlinie des Rats der Europäischen Gemeinschaft vom 20. Mai 1975 (75/318/EWG),
- NiK5** Auszug aus der Druckschrift „Erläuternde Hinweise zur Anwendung von Teil 1F des Anhangs der geänderten Richtlinie 75/318/EWG im Hinblick auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels“,
- NiK6** Deutsche Apothekerzeitung, 127. Jahrgang, Nr. 36, 3. September 1987, Seite 1796,
- NiK7** Eingabe und Vergleichsversuche der Patentinhaberin, eingereicht am 11. Dezember 1991 beim Europäischen Patentamt,
- NiK8** Eur. J. Clin. Microbiol., 1986, Seiten 179 bis 186,
- NiK9** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1985, Seiten 375 bis 379,
- NiK10** EP 138 018 A2,
- NiK11** Bericht - Ciprofloxacin - Reinigung eines Rohstoffes mittels präparativer HPLC - 10. April 2007.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent EP 0 287 926 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen;

hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent gemäß den in der mündlichen Verhandlung überreichten Hilfsanträgen 1 bis 3, an die sich die Hilfsanträge 3 und 4, übersandt mit Schriftsatz vom 3. Juni 2005, als Hilfsanträge 4 und 5 anschließen und beantragt insoweit Klageabweisung.

Wegen des Wortlauts der Patentansprüche gemäß Hilfsanträgen 1 bis 3 wird auf die Anlage zum Sitzungsprotokoll, wegen des Wortlauts der Patentansprüche gemäß Hilfsanträgen 4 und 5 (vormals Hilfsanträge 3 und 4, übersandt mit Schriftsatz vom 3. Juni 2005), wird auf die Verfahrensakten Bezug genommen.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält das Streitpatent in dem verteidigten Umfang für patentfähig. Zur Stützung ihres Vorbringens verweist sie auf folgende Dokumente:

**NiB1** Eingabe im europ. Prüfungsverfahren vom 4. Dezember 1991

**NiB2** Vergleichsversuche

**NiB3** Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften)  
zu SUBCUVIA

**NiB4** gsk Infanrix hexa TM

**NiB5** Neues Rezeptur-Formularium - ABDA - Theophyllin und  
Aminophyllin zur Einnahme

**NiB6** 2 Blatt Forografien

**NiB7** Depatisnet Trefferliste (Suchanfrage: FR000002498931A1).

### **Entscheidungsgründe**

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit führt zur Nichtigkeit des Streitpatents (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ).

#### **I.**

1. Das Streitpatent betrifft lagerstabile, parenteral verabreichbare Lösungen von Chinoloncarbonsäuren gemäß Patentanspruch 1, ein Verfahren zur Herstellung parenteral verabreichbarer Lösungen gemäß Patentanspruch 2 sowie mit diesem Verfahren hergestellte Lösungen bzw. Wirkstoffe zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers gemäß Patentanspruch 9.

2. Wie einleitend im Streitpatent ausgeführt wird, fallen 4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinoloncarbonsäuren, die zur Gruppe antibakterieller Wirkstoffe gehören, zwar bei der Synthese in sehr reiner Form an. Diese Verbindungen seien aber nicht zur Herstellung von Injektions- und Infusionslösungen geeignet, weil die Lösungen selbst nicht lagerstabil seien. Nach einiger Zeit träten Trübungen auf, wodurch die Lösungen unbrauchbar würden. Mit üblichen Verfahren, wie Umfällen oder Umkristallisieren, sei es jedoch nicht gelungen, Chinolonsäuren zu erhalten, mit denen lagerstabile Lösungen hergestellt werden könnten (vgl. Streitpatent NiK1 S. 2 Z. 5 bis 10).

Vor diesem Hintergrund ist das dem Streitpatent zugrunde liegende Problem darin zu sehen, lagerstabile, parenteral zu verabreichbare Lösungen von Chinoloncarbonsäure herzustellen.

**3.** Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 in der erteilten Fassung durch die Bereitstellung von

1. lagerstabilen, parenteral verabreichbaren Lösungen von
2. Chinoloncarbonsäuren bzw. deren Derivate der allgemeinen Formel (I)
3. mit nicht mehr als 1 bis 10 ppm, bezogen auf die Hauptwirkstoffkomponente der Lösung,
4. zur Bildung von Ausfällungen neigenden Nebenkomponenten.

Gelöst wird diese Aufgabe ferner gemäß Patentanspruch 2 durch ein Verfahren zur Herstellung parenteral verabreichbarer Lösungen gemäß Patentanspruch 1, bei dem

1. ein Wirkstoff der Formel (I)
2. mit Säure gelöst wird,
3. die Lösung bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt der Lösung
4. während 0,15 bis 150 Stunden stehen gelassen wird,
5. gegebenenfalls in Gegenwart von Aktivkohle und
6. gegebenenfalls unter Rühren
7. die Lösung filtriert wird,
8. die Chinoloncarbonsäure mit basischen Reagentien ausgefällt wird und
9. die ausgefällte Chinoloncarbonsäure mit den üblichen Hilfsmitteln in eine parenteral applizierbare Darreichungsform gebracht wird.

4. Der für die Lösung dieses Problems zuständige Fachmann ist ein mit der Entwicklung von Arzneimitteln befasster promovierter Chemiker oder Pharmazeut, mit mehrjähriger Industriepraxis und insbesondere mit Erfahrung bei der Formulierung von Arzneimitteln in Form von parenteral verabreichbaren Lösungen.

## II.

1. Sowohl die nach den Patentansprüchen 1 und 9 gemäß Hauptantrag beanspruchten lagerstabilen, parenteral verabreichbaren Lösungen als auch das nach Patentanspruch 2 gemäß Hauptantrag beanspruchte Verfahren zur Herstellung dieser Lösungen erweisen sich als nicht patentfähig, weil ihre Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Es kann im Ergebnis dahingestellt bleiben, ob die mit den Patentansprüchen 1 und 9 in der erteilten Fassung beanspruchten Lösungen vom Stand der Technik, insbesondere von der deutschen Offenlegungsschrift DE 28 40 910 A1 (NiK2) oder der europäischen Offenlegungsschrift EP 138 018 A2 (NiK10) bzw. von dem zum maßgeblichen Zeitpunkt bereits zugelassenen Arzneimittel „Ciprobay“ (NiK3 und NiK6) bereits vorweggenommen sind. Zutreffen dürfte dieses nämlich im Hinblick auf die geltende Rechtsprechung zur Frage der Neuheit von sich durch einen größeren Reinheitsgrad auszeichnenden niedermolekularen Verbindungen (vgl. dazu Benkard PatG 10. Aufl. § 3 Rdn. 87 b; GRUR Int. 1998, 988, 989 6. bis 8. - Erythro-Verbindungen; EUGH GRUR Int. 2001, 754 2. Ls., 756 (27) bis (29) - Chloridazon; T 728/98 ABL 2001 319, 337, 6.4 - Reines Terfenadin; BGH GRUR 1974, 332, 334 3., insbes. re. Sp. - Cholinsalicylat sowie BPatG 3 Ni 15/01). Dies dürfte vorliegend um so mehr der Fall sein, als die streitpatentgemäß geltend gemachten Trübungen, die zur Unbrauchbarkeit der herkömmlichen in Rede stehenden Infusionslösungen führen, nicht - wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung ausführte - die Aktivität des Wirkstoffes selbst betreffen und auch sonst arzneimittelrechtlich ohne Belang sind.

Jedenfalls konnte der Fachmann zu den nach Hauptantrag verteidigten Lösungen gemäß den erteilten Patentansprüchen 1 und 9 sowie dem Verfahren gemäß erteiltem Patentanspruch 2 ausgehend von der den nächsten Stand der Technik darstellenden europäischen Patentanmeldung EP 138 018 A2 (NiK10) ohne erfinderisches Zutun gelangen.

**1.1.** Diese europäische Patentanmeldung, die von der gleichen Problemstellung ausgeht wie das Streitpatent (vgl. NiK10 S. 5, Z. 1 bis 7 sowie Streitpatent NiK1 S. 2, Z. 5 bis 7), betrifft Chinolincarbonensäuren, wie z. B. Ciprofloxacin (= 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonensäure), enthaltende, stabilisierte Injektions- und/oder Infusionslösungen, die insbesondere nicht zu Ausfällungen neigen (vgl. Patentansprüche 1 und 3 sowie Beschreibung S. 1, Z. 1 bis 6, Z. 12 bis S. 2 Z. 11, S. 5 Z. 13 bis 17 und S. 6, Z. 15 bis 23). Erreicht wird dieses entweder durch den Zusatz von nicht zu Ausfällungen führenden organischen Säuren, wie Milchsäure, zu Lösungen von physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der Chinolincarbonensäuren oder durch die Zugabe dieser nicht zu Ausfällungen führenden Säuren zu Lösungen der freien Chinolincarbonensäuren in einer über die zur Salzbildung erforderlichen Menge hinaus (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Beschreibung S. 4, Z. 8 bis 18, S. 5, Z. 8 bis 17 und S. 6, Z. 15 bis 23). Diese Lösungen weisen in Form ihrer gebrauchsfertigen Zubereitungen sodann einen pH-Wert auf, der zwischen 2,5 und 7, vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5, liegt, d. h. einen pH-Wert im sauren Bereich (vgl. S. 6, Z. 12 bis 14 i. V. m. den Beispielen 12 bis 15, 17 bis 19 sowie 21 und 23). Wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung ausführte, ist bei diesen Lösungen im Laufe der Lagerzeit allerdings weiterhin die Bildung von geringfügigen Ausfällungen zu beobachten, die zwar arzneimittelrechtlich völlig unbedenklich seien, von den Anwendern jedoch als störend empfunden würden.

Ausgehend von dieser Sachlage ergibt sich die Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe, parenteral verabreichbare Lösungen von Chinolincarbonensäuren der allgemeinen Formel (I) gemäß Patentanspruch 1 bereit zu stellen, die nicht mehr als 1 bis 10 ppm bezogen auf den Hauptwirkstoff an insbesondere

nach Lagerung zur Bildung von Ausfällungen neigenden Nebenkomponenten enthalten, somit einen höheren Reinheitsgrad aufweisen, in naheliegender Weise aus einer Zusammenschau der europäischen Patentanmeldung NiK10 mit der deutschen Offenlegungsschrift DE 28 40 910 A1 (NiK2).

Das Dokument NiK2, das die Herstellung von 4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäuren sowie deren Verwendung zu therapeutischen Zwecken ebenfalls in Form injizierbarer Lösungen betrifft (vgl. Patentansprüche 1 und 25 i. V. m. Beschreibung und S. 68 Abs. 3), vermittelt dem Fachmann nämlich im Zusammenhang mit der Reindarstellung der Syntheseprodukte bereits die Hinweise, welche Maßnahmen zu ergreifen sind, wenn Lösungen von Chinolincarbonsäuren im Sauren Trübungen aufweisen. Danach werden - gegebenenfalls nach einem bereits vorangegangenen Reinigungsschritt - die als Syntheseprodukte erhaltenen 1-Alkyl-6-halogen-7-piperazinyl-Derivate im Sauren gelöst und die Lösung anschließend filtriert, wobei in diesem Milieu unlösliche, zu einer schwachen Trübung führende Anteile abgetrennt werden. Anschließend erfolgt sodann die Ausfällung der freien Chinolincarbonsäure durch die Zugabe von NaOH, einem basischen Reagens. Falls erforderlich, kann der sauren Lösung des Syntheseproduktes vor der Filtration darüber hinaus Tierkohle zugesetzt werden. Ferner wird in diesem Dokument beschrieben, dass die saure Lösung im Allgemeinen während 30 Minuten gerührt wird, bevor der nächste Arbeitsschritt, die Filtration, folgt (vgl. Beispiele 17 und 20 bis 23). Damit ist es dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt bekannt gewesen, dass Chinolincarbonsäuren synthesebedingte Verunreinigungen enthalten, die im Sauren unlöslich sind und auf welchem Wege diese abgetrennt werden können. War der Fachmann nun mit dem Problem konfrontiert, dass parenteral verabreichbare Lösungen von Chinolincarbonsäuren, wie sie in der europäischen Patentschrift NiK10 beschrieben werden (vgl. dazu auch Streitpatent NiK1 S. 6 Z. 4/5), d. h. Lösungen, deren pH-Wert im sauren Bereich liegt, Trübungen aufweisen, so ist es als naheliegend anzusehen, wenn er in Anbetracht dieses Standes der Technik im Zusammenhang mit der Suche nach der Ursache dieser Erscheinung als erstes den Reinheitsgrad des Wirkstoffes ins Auge fasst. Nachdem ihm ein vergleichbares Verhalten der Wirkstoff enthaltenden Lösung mit saurem pH-

Wert bereits aus NiK2 bekannt ist, wird er auch die in diesem Dokument beschriebene Vorgehensweise zur Aufreinigung von 1-Alkyl-6-halogen-7-piperazinylderivaten der Chinolincarbonsäuren gemäß den Beispielen 17 und 20 bis 23 in seine Überlegungen mit einbeziehen. Dieses wird er tun, weil diese ein Substitutionsmuster aufweisen, das dem der gemäß Streitpatent als Wirkstoffe eingesetzten Chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel (I) entspricht. Solche Verbindungen sodann, angesichts der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe, ein wiederholtes Mal einem im Zusammenhang mit diesen an sich bekannten Reinigungsverfahren zu unterziehen (vgl. dazu auch Merkmalsanalyse unter 3. - Patentanspruch 2), entspricht sodann allgemeiner fachmännischer Vorgehensweise. Der Fachmann war aber insbesondere auch deshalb dazu veranlasst, Chinolincarbonsäuren, die in sauren Lösungen gemäß der Druckschrift NiK10 zu Ausfällungen neigen, weiter - d. h. so wie es im Dokument NiK2 angegeben wird - aufzureinigen, weil die mit den Synthesenebenprodukten, den N,N'-disubstituierten Derivaten des Piperazins, verbundenen Probleme in diesem Dokument bereits thematisiert werden und übereinstimmend damit die Zielsetzung der deutschen Offenlegungsschrift NiK2 ebenfalls darauf ausgerichtet ist, den Gehalt an diesen streitpatentgemäß für die Ausfällungen in sauren Lösungen im Wesentlichen als verantwortlich beschriebenen Verbindungen beträchtlich herabzusetzen. Dieses erfolgt dort zwar bereits durch die Wahl selektiver Synthesebedingungen (vgl. S. 22 Abs. 2), beschrieben wird jedoch auch, dass diese Nebenprodukte die Reinigung erschweren (vgl. S. 22 Abs. 1). Zur weiteren Aufreinigung der Syntheseprodukte, bei denen der Fachmann daher davon ausgehen musste, dass sie - gegebenenfalls auch in sehr geringem Anteil - weiterhin diese nicht erwünschten Piperazinderivate aufweisen, werden gemäß der Entgegenhaltung NiK2 sodann die in Rede stehenden Maßnahmen als geeignet beschrieben. Zwar enthält das Dokument NiK2 keine Ausführungen hinsichtlich des anzustrebenden maximal zu tolerierenden Gehaltes an den dort als unerwünscht beschriebenen Piperazinderivaten. Die Angabe dieses im Patentanspruch 1 angegebenen Grenzwertes kann jedoch keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten. Diese Obergrenze ergibt sich nämlich zwangsläufig als Folge der aus den angeführten Gründen nahegelegten Vorgehensweise.

Angesichts dieses Sachstandes bedurfte es somit keiner Überlegungen erfinderscher Art, Chinolincarbonsäuren in die Hand zu bekommen, mit denen es ermöglicht wird, lagerstabile parenteral verabreichbare Lösungen bereitzustellen, die den in den Patentansprüchen 1 und 9 angegebenen Reinheitsgrad hinsichtlich der zur Ausfällung neigenden Nebenkomponenten aufweisen.

Die Beklagte vertritt dagegen die Auffassung, der Fachmann sei alleine schon deshalb davon abgehalten gewesen, angesichts der vorliegenden Problemstellung die in dem Dokument NiK2 beschriebenen Reinigungsschritte in Erwägung zu ziehen, weil er davon ausgehen musste, mit dem dort beschriebenen Verfahren bereits sehr reine Verbindungen zu erhalten, die auf üblichem Wege nicht weiter gereinigt werden könnten. Dieser Sichtweise kann sich der Senat nicht anschließen. Es entspricht nämlich üblicher Praxis, dann, wenn bei gleichen bzw. strukturell lediglich geringfügig abweichenden Verbindungen eine weitere Aufreinigung als nächstliegende Verfahrensmaßnahme im Zusammenhang mit der Suche nach möglichen vorhandenen Verunreinigungen in Erwägung zu ziehen ist, zunächst auf bekannte Verfahrensmaßnahmen zurückzugreifen. Dieses gilt vorliegend insbesondere auch deshalb, weil das Dokument NiK2 den Fachmann mit den Beispielen 17 und 22 bereits lehrt, dass die dort in Verbindung mit 4-Oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäuren im Zusammenhang mit der Reindarstellung beschriebenen Verfahrensmaßnahmen dazu geeignet sind, in einem zweiten Reinigungszyklus angewandt zu werden.

Auch die Ausführungen der Beklagten unter Hinweis auf die in der mündlichen Verhandlung überreichten Dokumente NiB3 bis NiB5, dass der Fachmann eine weitere Reinigung der bereits als sehr rein geltenden Wirkstoffe nicht in Betracht gezogen hätte, können den Senat nicht überzeugen. Bei den dort beschriebenen Injektionslösungen bzw. -suspensionen handelt es um solche, die als Wirkstoffe Proteine (vgl. NiB3 und NiB4) enthalten, somit Makromoleküle, die ein anderes Lösungsverhalten aufweisen und bei denen der Fachmann von vornherein nicht das Vorliegen einer klaren Lösung erwartet. Wenn der Fachmann daher die im Zusammenhang mit diesen Zubereitungen zu beobachtenden Trübungen als nicht um-

gehbar einordnet, lässt dieses doch keine Rückschlüsse auf sein Bestreben zu, zur Injektion vorgesehene Lösungen niedermolekularer Verbindungen, die aufgrund von Verunreinigungen zu Trübungen neigen, mit einem höheren Reinheitsgrad zur Verfügung zu stellen. Dabei wird sein Bestreben nämlich insbesondere darauf gerichtet sein, den Wirkstoff in sehr reiner Form einzusetzen, d. h. frei von weiteren - vorliegend ihm bereits aus dem Dokument NiK2 bekannten - Synthesenebenprodukten. Der Hinweis auf NiB5 kann schon deshalb keinen Beitrag zur Diskussion leisten, weil es sich hier ausschließlich um flüssige Zubereitungen zur Einnahme handelt und Ausfällungen in diesem Zusammenhang nicht mit Trübungen von Injektionslösungen gleichzusetzen sind (vgl. S. 1 Bezeichnung und S. 3 Gliederungspunkt 3.1).

Der Verweis der Beklagten auf die Vergleichsversuche NiK7 kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Zum einen sind sie, da sie keine Angaben dahingehend enthalten, unter welchen Bedingungen diese Versuche durchgeführt worden sind oder nach welchen Vorschriften das unbehandelte Ciprofloxacin dargestellt worden ist, nicht aussagekräftig. Zum anderen aber ist unabhängig davon die gemäß diesen Vergleichsversuchen erzielte Verlängerung des Zeitraumes, in dem keine Trübungen beobachtet werden konnten, als Folge eines durch den Stand der Technik nahegelegten Handelns anzusehen, die nicht dazu geeignet ist, die Patentfähigkeit zu begründen (vgl. BGH GRUR 2003, 693 - Hochdruckreiniger).

Die Patentansprüche 1 und 9 sind daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht rechtsbeständig.

**1.2.** Für den unabhängigen Verfahrensanspruch 2 gelten die vorstehend dargelegten Gründe sinngemäß, so dass es auch seinem Gegenstand an der erfinderischen Tätigkeit fehlt.

Es bedarf nämlich keines erfinderischen Zutuns, die in der deutschen Offenlegungsschrift DE 28 40 910 (NiK2) in den Beispielen 17 und 20 bis 23 beschriebene Vorgehensweise zur Aufreinigung der dort genannten Syntheseprodukte dann in Erwägung zu ziehen, wenn der Fachmann feststellen sollte, dass diesen Verbindungen strukturell entsprechende bzw. geringfügig abweichende Chinolincarbonsäuren in sauren Lösungen zu unerwünschten Trübungen neigen, d. h. diese Lösungen seinen Anforderungen hinsichtlich des Reinheitsgrades nicht Genüge leisten. Als Maßnahme, diesen als nachteilig empfundenen Erscheinungen abzuwehren, zunächst ihm bekannte Vorgehensweisen, wie sie hier in der deutschen Offenlegungsschrift NiK2 beschrieben werden, in Betracht zu ziehen, ist als nahelegend anzusehen. Der Übergang zu abweichenden bzw. das Ergreifen neuer Verfahrensmaßnahmen ist nämlich in solchen Fällen regelmäßig erst dann geboten, wenn sich bereits übliche Vorgehensweisen als nicht im erwarteten Sinn erfolgreich erweisen.

Auch der Gegenstand des Patentanspruches 2 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht rechtsbeständig.

**1.3.** Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in den nachgeordneten Patentansprüchen 3 bis 8 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Diese Patentansprüche, deren Neuheit bzw. selbständiger erfinderischer Gehalt von der Klägerin unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt wurde, fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

**2.** Auch die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen der Patentansprüche gemäß 1. bis 5. Hilfsantrag erweisen sich als nicht bestandsfähig.

**2.1.** Der Patentanspruch 1 gemäß 1. Hilfsantrag unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 nach Hauptantrag darin, dass er auf die Verwendung der Chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung parenteral verabreichbarer Lösungen gerichtet ist. Der Patentanspruch 1 nach 2. Hilfsantrag betrifft lagerstabile,

parenteral verabreichbare Lösungen von Ciprofloxacin als Wirkstoff. Auf die Verwendung von Ciprofloxacin zur Herstellung lagerstabiler, parenteral verabreichbarer Lösungen ist wiederum der Patentanspruch gemäß 3. Hilfsantrag gerichtet, während die Patentansprüche 1 des 4. und des 5. Hilfsantrages jeweils ein Verfahren zur Herstellung parenteral verabreichbarer lagerstabiler Lösungen betreffen, die Ciprofloxacin als Wirkstoff - gemäß 5. Hilfsantrag in sehr reiner Form als Ausgangsprodukt - enthalten.

Der Patentanspruch 1 gemäß 1. Hilfsantrag basiert auf dem erteilten Patentanspruch 1. Die Patentansprüche 1 gemäß 2. und 3. Hilfsantrag gehen auf die erteilten Patentansprüche 1 und 6 bzw. 1, 2 und 6 zurück. Die Verfahren gemäß den Patentansprüchen 1 nach 4. und 5. Hilfsantrag finden ihre Offenbarung in den erteilten Patentansprüchen 1, 2 und 6 i. V. m. Streitpatentschrift NiK1 S. 2 Z. 5 und S. 3 Z. 27/28. Die sich jeweils anschließenden Patentansprüche entsprechen - bzw. leiten sich ab von - den erteilten Patentansprüchen 2 bis 8 bzw. 2 und 6 bis 8. Das Patentbegehren gemäß dieser Hilfsanträge hält sich im Umfang der ursprünglichen Offenbarung. Weder der Patentgegenstand noch der Schutzbereich des Streitpatentes sind hierdurch erweitert worden; die Beschränkungen sind somit zulässig.

**2.2.** Die gemäß Patentanspruch 1 nach 1. Hilfsantrag beanspruchte Verwendung von Chinolincarbonensäuren zur Herstellung von parenteral verabreichbaren Lösungen gekennzeichnet durch die im Patentanspruch 1 angegebenen Merkmale beruht aus den zum Hauptantrag dargelegten Gründen im Hinblick auf die europäische Patentanmeldung NiK10 i. V. m. der deutschen Offenlegungsschrift NiK2 gleichfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die Verwendung von Chinolincarbonensäuren zur Herstellung der in Rede stehenden parenteral verabreichbaren Lösungen umfasst nämlich die gleichen technischen Merkmale wie sie auch zur Bereitstellung der lagerstabilen, parenteral verabreichbaren Lösungen gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag ergriffen werden müssen.

**2.3.** Die Beschränkung des zur Herstellung der Lösungen verwendeten Wirkstoffes auf Ciprofloxacin, kann den Gegenständen der Patentansprüche 1 gemäß 2. bis 5. Hilfsantrag ebenfalls nicht zur erforderlichen erfinderischen Tätigkeit verhelfen. Auch wenn in der deutschen Offenlegungsschrift DE 28 40 910 A1 (NiK2) die Chinolincarbonsäure Ciprofloxacin selbst nicht als Wirkstoff genannt wird, so bedarf es für den Fachmann doch keines erfinderischen Zutuns, Verfahrensmaßnahmen zur Aufreinigung, die er im Zusammenhang mit strukturell verwandten Chinolincarbonsäuren kennt, auch für Ciprofloxacin in Erwägung zu ziehen. Dieser nunmehr einzig genannte Wirkstoff unterscheidet sich von den in der Entgegnung NiK2 genannten Verbindungen nur unwesentlich im Substitutionsmuster, denn er enthält im Vergleich zu den in den Beispielen 17 und 20 bis 23 angegebenen Chinolincarbonsäuren in der C1-Position (= R<sup>1</sup> in der allgemeinen Formel (I) des Streitpatentes NiK1) lediglich einen anderen Alkylrest - statt der dort genannten Methyl- oder Ethylreste einen Cyclopropylrest -, ist in C-6 fluoriert (= X in der allgemeinen Formel (I) der NiK1) - während die Verbindung gemäß Beispiel 17 in dieser Position ein Chlor-Atom trägt - und enthält in C-7 (= R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel (I) der NiK1) einen unsubstituierten Piperazinrest, der bei den Verbindungen der Beispiele 20, 21 und 23 mit einem Methyl- oder Allylrest substituiert sein kann (vgl. NiK2 Beispiele 17 und 20 bis 23 sowie Streitpatent NiK1 Patentanspruch 1 i. V. m. Beschreibung S. 2 Z. 15 bis S. 3 Z. 24 und S. 6 Z. 46 bis 55 Formel (III)). Abgesehen davon, dass nach anerkannter Rechtsprechung die Offenbarung eines Dokumentes nicht auf die dort genannten Beispiele beschränkt ist, wird der Fachmann diese Verbindungen daher als eine Substanzgruppe ansehen (vgl. dazu auch Streitpatentschrift NiK1 Patentanspruch 1) und für deren Mitglieder auch ein vergleichbares physikalisch-chemisches Verhalten erwarten. Somit gelten auch in diesen Fällen die gleichen Gründe wie für den Hauptantrag, auf die vollumfänglich Bezug genommen wird.

Die Maßgabe gemäß Patentanspruch 1 nach 5. Hilfsantrag im Zusammenhang mit der Herstellung der parenteral verabreichbaren lagerstabilen Lösungen sehr reines Ciprofloxacin einzusetzen, kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Abgesehen davon, dass weder aus der Beschreibung oder den Beispielen

des Streitpatentes zu ersehen ist, welchen Reinheitsgrad das als Ausgangsverbindung eingesetzte Ciprofloxacin und das streitpatentgemäß einer weiteren Aufreinigung unterzogene Ciprofloxacin aufweisen, wird der Fachmann einen Wirkstoff, unabhängig von solchen Qualifizierungen, immer dann weiteren Verfahrensmaßnahmen zur Reindarstellung unterziehen, wenn die von ihm gewünschten Kriterien noch nicht erfüllt sind.

### III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

gez.

Unterschriften