



BUNDESPATEENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
23. Juli 2013

3 Ni 36/11 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 660 716
(DE 693 31 233)
und das ergänzende Schutzzertifikat DE 102 99 037

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 23. Juli 2013 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Schramm, des Richters Guth, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig sowie der Richter Dipl.- Chem. Dr. Gerster und Dipl.-Chem. Dr. Jäger

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 660 716 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass seine Ansprüche folgende Fassung erhalten:

- „1. A pharmaceutical composition comprising cyclopentane N-ethyl heptene amide-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5 dihydroxy, [1 $_{\alpha}$, 2 $_{\beta}$, 3 $_{\alpha}$, 5 $_{\alpha}$].
2. Cyclopentane N-ethyl heptene amide-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5 dihydroxy, [1 $_{\alpha}$, 2 $_{\beta}$, 3 $_{\alpha}$, 5 $_{\alpha}$].
3. The compound of claim 2 for use in the treatment of ocular hypertension.
4. The use of the compound according to claim 2 for the manufacture of a medicament for the treatment of ocular hypertension.“

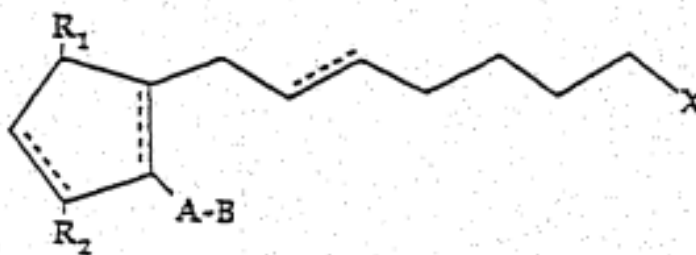
Im Übrigen werden die Klagen abgewiesen.

- II. Die Kosten des Rechtsstreits werden gegeneinander aufgehoben.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 9. September 1993 unter Inanspruchnahme der amerikanischen Priorität US 948056 vom 21. September 1992 als internationale Patentanmeldung PCT/US93/08472 angemeldeten und vom Europäischen Patentamt erteilten europäischen Patents EP 0 660 716 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland beim Europäischen Patentamt am 28. November 2001 bekannt gemacht wurde und das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 693 31 233 T2 geführt wird. Das in englischer Sprache erteilte Streitpatent, das beschränkt mit einem Hauptantrag und einem Hilfsantrag verteidigt wird, trägt die Bezeichnung „Non-acidic Cyclopentane heptanoic acid, 2-Cycloalkyl or Arylalkyl Derivatives as Therapeutic Agents“ und umfasst für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland 29 Patentansprüche, von denen die Patentansprüche 1, 2, 9, 12, 13, 14, 21, 24, 25 und 26 bis 29 nebengeordnet sind. Die Patentansprüche 1, 13, 25, 28 und 29 lauten in deutscher Übersetzung folgendermaßen:

- „1. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der okulären Hypertension, wobei die Verbindung der Formel I aufweist:



wobei die gestrichelten Bindungen eine Einfach-oder Doppelbindung repräsentieren, die in der cis- oder trans-Konfiguration vorliegen kann, wobei A ein Alkyl- oder Alkenyl-Radikal mit von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen ist, wobei das Radikal mit einer oder mehreren Hydroxy-, Oxo-, Alkyloxy- oder Alkylcarboxy-Gruppen substituiert sein kann, bei der B ein Cycloalkylradikal mit von drei bis sieben Kohlenstoffatomen ist, oder ein Arylradikal, das aus Hydrocarbylaryl- und Heteroaryl-Radikalen ausgewählt ist, wobei das Heteroatom aus Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatomen ausgewählt ist, bei der X ein Radikal ist, das aus H, Halo, Hydroxyl, Nitro, Azido, Oxim, Cyano, Thiol, Alkoxy und Thioether-Radikalen ausgewählt ist, oder X zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, eine Amidogruppe bildet, wobei eines von R_1 und $R_2 = O, -OH$ oder eine $-O(CO)R_6$ -Gruppe ist, und das andere eine $-OH$ oder $-O(CO)R_6$ -Gruppe ist oder $R_1 = O$ und $R_2 H$ ist; wobei R_6 eine gesättigte oder ungesättigte azyklische Kohlenwasserstoff-Gruppe mit von 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, oder $-(CH_2)_m R_7$ ist, wobei $m 0 - 10$ ist und wobei R_7 ein Cycloalkyl-Radikal mit von drei bis sieben Kohlenstoffatomen oder eine Hydrocarbylaryl- oder Heteroaryl-Gruppe, wie oben definiert, ist; oder ein pharmazeutisch-akzeptables Salz hiervon.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Cyclopentan-N-ethylheptenamid-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] umfasst.
25. Cyclopentan-N-ethylheptenamid-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
28. Verbindung der Formel Ia, IIa, IIIa, IVa oder Va, wie in einem der Ansprüche 14 bis 20 und 22 definiert, und Verbindungen, wie sie in den Ansprüchen 21 und 23 bis 25 definiert sind, zur Verwendung in der Behandlung der okulären Hypertonie.
29. Verwendung einer Verbindung der Formel Ia, IIa, IIIa, IVa oder Va, wie in einem der Ansprüche 14 bis 20 und 22 definiert, und Verbindungen, wie sie in den Ansprüchen 21 und 23 bis 25 definiert sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der okulären Hypertonie.“

Auf der Grundlage des Streitpatents wurde am 6. September 2002 ein ergänzendes Schutzzertifikat für das Arzneimittel „Bimatoprost“ beantragt und am 14. Juni 2004 erteilt. Das Schutzzertifikat hat eine Laufzeit vom 10. September 2013 bis zum 8. März 2017 und wird beim Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 102 99 037 geführt.

Die Klägerin, die das Streitpatent in vollem Umfang sowie das ergänzende Schutzzertifikat angreift, macht als Nichtigkeitsgrund gegenüber dem in der mündlichen Verhandlung gemäß Hauptantrag verteidigten Streitgegenstand mangelnde erfinderische Tätigkeit geltend. Aufgrund der Nichtigkeit des zu Grunde liegenden Patentes sei der Gegenstand des angegriffenen Schutzzertifikats gemäß Art. 15 (1) c der EU-Verordnung Nr. 1768/92 ebenfalls nichtig. Zur Begründung verweist sie auf folgende Entgegenhaltungen:

- TM1 EP 0 660 716 B1 - Streitpatent
- TM1b WO 94/06 433 A1
- TM2 Registerauszug zu EP 0 660 716 B1
- TM3 DE 693 31 233 T2 (deutsche Übersetzung des Streitpatentes)
- TM4 Registerauszug zu DE 693 31 233 T2
- TM4a Registerauszug zu DE 102 99 037.9
- TM5 EP 0 364 417 A1
- TM6 japanische Offenlegungsschrift Nr. 49-69636
- TM6a englische Übersetzung von TM6
- TM7 US-PS 4 128 577
- TM8 US 5 359 095 A
- TM8a WO 92/02496 A1
- TM9 FR-PS 2 239 458
- TM9a deutsche Übersetzung von TM9
- TM10 Bito, L. Z. und Barody, R. A., Exp. Eye Res. 1987, 44, S. 217 bis 226
- TM11 Xalatan® (Fachinformation)
- TM12 Lumigan® (Fachinformation)
- TM13 US-PS 4 812 457
- TM14 Sachverständigengutachten von Prof. Dr. Stefan Laufer vom 11. Oktober 2012
- TM14a Bito, L. Z. in „Glaucoma: Applied Pharmacology in Medical Treatment“, 1984, Grune & Stratton, Inc., S. 477 bis 505 - Kap. 20
- TM14b Stratford, R. E., jr. und Lee, V. H. L., Current Eye Research, 1985, 4, S. 995 bis 999
- TM15 "The Clinical Research Process in the Pharmaceutical Industry", Hrsg.: G. M. Matoren, 1984, Marcel Dekker, Inc., New York, S. 6 bis 9
- TM16 FDA Warning Letter an Allergan Inc. betreffend "Lumigan®"

- TM17 Lee, V. H. L. und Bundgaard, H in: "Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery", Hrsg.: K. B. Sloan), 1992, Marcel Dekker, Inc., New York, S. 226 bis 233
- TM18 ergänzende Kurzkomentierung zu den von der Nichtigkeitsbeklagten eingereichten Studien vom 12. Oktober 2012
- TM19 Burk, R. M. und Woodward, D. F., Current Opinion in Drug Discovery & Development 2007, 10, S. 413 bis 421
- TM20 Affidavit of Louis A. Morris, Ph.D. vom 30. April 2013
- TM21 Eyawo, O. et al., Clinical Ophthalmology 2009, 3, S. 447 bis 456
- TM22 Kurzstellungnahme zur Erklärung von Prof. emer. Kriegelstein (HE 16)
- TM23 Woodward, D. F. et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1989, 30, S. 1838 bis 1842
- TM24 Kurzstellungnahme zu den Beispielen im Streitpatent
- TM25 Sharif, N. A. und Klimko, P., www.expert-reviews.com, 10.1586/EOP.09.40, © 2009, ISSN 1746-9899 - Update and commentary on the pro-drug bimatoprost and a putative ,prostamide receptor'
- TM26 Liste mit Literatur zu Enzymen im Auge (nicht abschließend)
- TM27 EP 0 458 587 A1
- TM28 EP 0 253 094 A2
- TM29 Ergänzung der Stellungnahme TM14 von Prof. Dr. Stefan Laufer vom 10. Juni 2013.

Die Klägerin ist der Ansicht, dass die Bereitstellung der gemäß Patentanspruch 2 nach Hauptantrag beanspruchten Verbindung Cyclopentan-N-ethylheptenamid-5-cis-2-((3-ahydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy, [1_α, 2_β, 3_α, 5_α] nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Die im Dokument TM5 angegebenen

Prostaglandin-Derivate, die ebenfalls zur Behandlung okularer Hypertension vorgesehen seien, unterschieden sich von den streitpatentgemäßen lediglich darin, dass statt eines Amids ein Ester vorliege. Da TM5 lehre, dass die Einführung der Ringstruktur in die ω -Kette erfindungswesentlich sei, jedoch die α -Kette weiter modifiziert werden könne, habe er davon ausgehen können, dass auch andere Säurederivate als die dort genannten Ester den Augendruck absenken und zugleich geringe Nebenwirkungen beim Patienten zeigen würden. Dieses zumal im Stand der Technik bei für pharmazeutische Zwecke verwendeten Prostaglandin-Derivaten Ester und Amide als beliebig austauschbare Alternativen beschrieben seien.

Da das Streitpatent nicht patentfähig sei, sei auch das auf ihm beruhende ergänzende Schutzzertifikat für nichtig zu erklären.

Die Klägerin stellt den Antrag,

das europäische Patent Nr. 0 660 716 B1 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland sowie das ergänzende Schutzzertifikat 102 99 037 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte stellt den Antrag,

die Klagen mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hauptantrags, hilfsweise des Hilfsantrags, beide gemäß Schriftsatz vom 22. März 2013, erhält.

Die Patentansprüche gemäß Hauptantrag lauten:

1. A pharmaceutical composition comprising cyclopentane N-ethyl heptene amide-5-cis-2-((3- α hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5 dihydroxy, [1 $_{\alpha}$, 2 $_{\beta}$, 3 $_{\alpha}$, 5 $_{\alpha}$].

2. Cyclopentane N-ethyl heptene amide-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5 dihydroxy, [1_{α} , 2_{β} , 3_{α} , 5_{α}].
3. The compound of claim 2 for use in the treatment of ocular hypertension.
4. The use of the compound according to claim 2 for the manufacture of a medicament for the treatment of ocular hypertension.“

Der einzige Patentanspruch gemäß Hilfsantrag betrifft die Verwendung des Wirkstoffes nach Anspruch 2 des Hauptantrags zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines erhöhten Augeninnendruckes.

Die Beklagte, die dem Vorbringen der Klägerin in allen Punkten entgegentritt, stützt sich auf folgende Dokumente:

- HE1 DuBiner, H. et al., Survey of Ophthalmology, 2001, 45, Suppl. 4, S. S353 bis S360
- HE2 Gandolfi, S. et al., Advances in Therapy, 2001, 18, S. 110 bis 121
- HE3 Noecker, R. S. et al., American Journal of Ophthalmology, 2003, 135, S. 55 bis 63
- HE4 Dirks, M. S. et al., Advances in Therapy, 2006, 23, S. 385 bis 394
- HE5 Konstas, A. G. P. et al., Br. J. Ophthamol., 2007, 91, S. 757 bis 760
- HE6 Parrish, R. K. et al., American Journal of Ophthalmology, 2003, 135, S. 688 bis 703
- HE7 Parrish, R. K. et al., American Journal of Ophthalmology, 2004, 137, S. 211 bis 212

- HE8 Cantor, L. B. et al., Survey of Ophthalmology, 2004, 49, Suppl. 1, S. S12 bis S18
- HE9 Cantor, L. B. et al., Br. J. Ophthalmol., 2006, 90, S. 1370 bis 1373
- HE10 Noecker, R. J. et al., Advances in Therapy, 2003, 20, S. 121 bis 128
- HE11 Noecker, R. J. et al., Current Medical Research and Opinion, 2006, 22, S. 2175 bis 2180
- HE12 Cheng, J.-W. und Wei, R.-L., Clinical Therapeutics, 2008, 30, S. 622 bis 632
- HE13 Aptel, F. et al., J. Glaucoma, 2008, 17, S. 667 bis 673
- HE14 Denis, Ph. et al., Current Medical Research and Opinion, 2007, 23, S. 601 bis 608
- HE15 Maddox, Y. T. et al., Nature, 1978, 273, S. 549 bis 552
- HE16 Prof. Dr. G. K. Kriegelstein, wissenschaftliches Gutachten vom 8. Februar 2013
- HE17 Affidavit von James N. Czaban, J. D., vom 20. März 2013
- HE18 Williams, R. D., Advances in Therapy, 2002, 19, S. 275 bis 281
- HE19 Drug Metabolism Department, Research Report, Document No. DM-1990-004, Authored by: A. Cheng-Bennett, 25. Juli 1990
- HE20 Ichhpujani, P. et al., Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2012, 28, S. 134 bis 145
- HE21 Fitzpatrick, T. M. et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 206, S. 139 bis 142
- HE22 Schaaf, Th.K. und Hess, H.-J., Journal of Medicinal Chemistry, 1979, 22, S. 1340 bis 1346
- HE23 "Prodrugs – Topical and Ocular Drug Delivery", Hrsg.: K. B. Sloan, 1992, Marcel Dekker, Inc., New York, S. 220 bis 297

- HE24 "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action“, Hrsg.: R. B. Silberman, 1992, Academic Press, London, S. 352 bis 401
- HE25 Lee V. H. L. und Li, V. H. K., Advanced Drug Delivery Reviews, 1989, 3, S. 1 bis 38
- HE26 Affidavit von Vincent H. L. Lee vom 9. Juni 2013
- HE27 Gandolfi, S. A. und Cimino, L., Ophthalmology, 2003, 110, S. 609 bis 614
- HE28 Frenkel, R. E. P. American Glaucoma Society, San Juan, Puerto Rico, Feb - March, 2002 - Abstract ("EFFICACY OF BIMATOPROST 0,03 % AS ADJUNCTIVE THERAPY IN GLAUCOMA PATIENTS USING LATANOPROST 0,005 %")
- HE29 Piaggio, G. et al., JAMA, 2006, 295, S. 1152 bis 1160
- HE30 Heijl, A. et al., Arch. Ophthalmol., 2002, 120, S. 1268 bis 1279
- HE31 Konvolut: Gutachten von Hon. Prof. Frank Michael Unger, Universität Wien vom 17. Juni 2013 mit Anlagen Unger 1 bis Unger 20.

Sie vertritt die Auffassung, die Druckschrift TM5 stelle zum Auffinden der streitpatentgemäßen Verbindung keinen geeigneter Ausgangspunkt dar, weil diese Entgegenhaltung keine Zweifel lasse, dass die α -Kette nur insoweit variiert werden könne, als dass es bei äquivalenten Eigenschaften und somit insbesondere bei der Prodrug-Struktur mit einer Estergruppe als Endgruppe bleibe. Außerdem enthalte sie keinerlei Hinweise auf Amide als mögliche Endgruppe der α -Kette. Auch eine Zusammenschau mit den weiteren von der Klägerin genannten Dokumenten lege den Streitgegenstand nicht nahe, denn in ihnen würden entweder keine ophthalmologische Verwendung und/oder nur Ester als Endgruppe der α -Kette beschrieben.

Entscheidungsgründe

I.

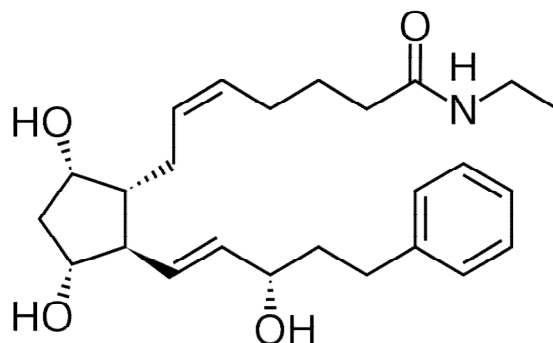
Die auf die Nichtigkeitsgründe der unzulässigen Erweiterung (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 3 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit c EPÜ) und der mangelnden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ) sowie hinsichtlich des Schutzzertifikats auf § 81 Abs. 1 Satz 3 PatG, § 16a Abs. 2 PatG, Art. 15 Abs. 1 lit c der EU-Verordnung Nr. 1768/92 gestützte Klage ist zulässig.

Soweit die Beklagte das Streitpatent im Wege der zulässigen Selbstbeschränkung nicht mehr verteidigt, war es mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland ohne Sachprüfung für nichtig zu erklären (zur st. Rspr. im Nichtigkeitsverfahren vgl. z. B. BGH GRUR 2007, 404, 405 - Carvedilol II; Busse/Keukenschrijver, PatG, 6. Aufl., § 83 Rdn. 45 m. w. Nachw.; Schulte/Kühnen, PatG, 8. Aufl., § 81 Rdn. 132).

Die Klage hat jedoch im Übrigen keinen Erfolg.

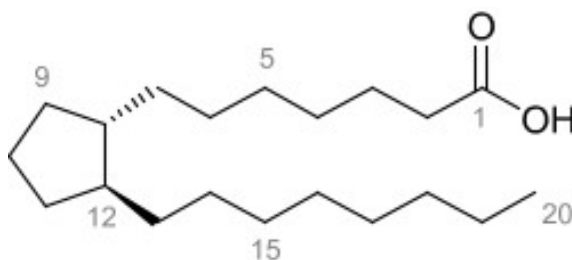
1. Das Streitpatent betrifft in der erteilten Fassung 2-(Cycloalkyl- oder Arylalkyl)-Derivate der Cyclopentanheptansäure der allgemeinen Formel Ia, die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der okulären Hypertension, eine Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären, pulmonaren, respiratorischen, gastrointestinalen, reproduktiven und allergischen Erkrankungen und des Schocks beim Menschen sowie zur Behandlung der okularen Hypertonie (vgl. Streitpatent TM1 S. 1, Abs. [0001] sowie Patentansprüche 1, 2, 14 und 26 bis 29).

In seinem nunmehr verteidigten Umfang betrifft das Streitpatent die Verbindung Cyclopentan-N-ethylheptenamid-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] entsprechend der Strukturformel



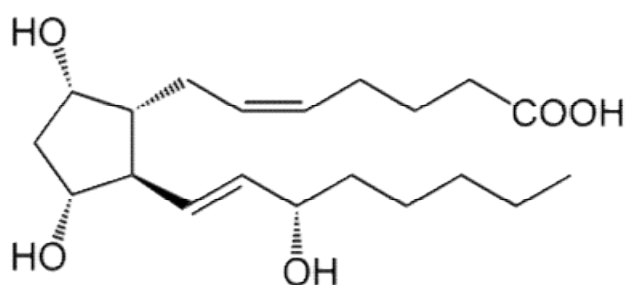
die auch als 17-Phenyl-18, 19, 20-trinor-prostaglandin $F_{2\alpha}$ -N-ethylamid bzw. als Bimatoprost bezeichnet wird (vgl. HE 31 S. 2 Abs. 2), eine diese Verbindung enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung sowie die Verwendung dieser Verbindung zur Behandlung der okularen Hypertension (vgl. Patentansprüche 1 bis 4 gemäß Urteilstenor).

a) Bei der Substanzklasse der Prostaglandine handelt es sich um Verbindungen, deren Grundgerüst von der Prostan-1-säure, einer C_{20} -Säure mit einem Cyclopentanring



gebildet wird. Die Unterteilung in verschiedene Gruppen erfolgt durch die Benennung mit den Buchstaben A bis J und ist abhängig von der Art und Zahl der Substitution des Cyclopentanringes mit Sauerstoffatomen bzw. der Lage der Doppelbindung. Die Indexzahlen geben die Zahl der Doppelbindungen in den Seitenketten an. Die Indices α und β dienen zur Kennzeichnung der Stellung der OH-Gruppe am C-9-Kohlenstoffatom zur α -Seitenkette. Die α -Seitenkette wird von der an das C-8-Kohlenstoffatom des Cyclopentanringes gebundene Kohlenstoffkette gebildet, die an das C-12-Kohlenstoffatom des Cyclopentanringes gebundene

Kohlenstoffkette wird als ω -Seitenkette bezeichnet. Das im vorliegenden Fall als Leitstruktur dienende natürliche Prostaglandin $\text{PGF}_{2\alpha}$ weist somit folgende Struktur auf:



b) Eingangs der Streitpatentschrift wird unter Bezugnahme auf diverse Veröffentlichungen ausgeführt, dass Prostaglandine von der Fachwelt bereits einige Jahrzehnte vor dem Prioritätstag des Streitpatentes als starke okuläre Hypertensiva erkannt worden seien. Ferner habe es Hinweise gegeben, dass einige Vertreter dieser Wirkstoffklasse zudem hochwirksame okuläre hypotensive Mittel darstellten und in idealer Weise für die medizinische Langzeitbehandlung des Glaukoms geeignet seien. Bei diesen Verbindungen handle es sich um die Prostaglandine $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{1\alpha}$, PGE_2 und bestimmte fettlösliche Ester davon, wie deren C_1 - bis C_5 -Alkylester. Insbesondere habe sich gezeigt, dass der 1-Isopropylester von $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine signifikant größere hypotensive Wirksamkeit als die Stammverbindung aufweise, was dazu führte, dass diese Verbindung 1987 als "stärkstes okuläres hypotensives Mittel, von dem jemals berichtet wurde" beschrieben worden sei. Auch wenn Prostaglandine frei von signifikanten intraokularen Nebenwirkungen zu sein scheinen, werde mit der topischen Anwendung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und dessen Prodrug, wie dem 1-Isopropylester, eine Hyperämie der Augenoberfläche bzw. eine Hyperämie der Bindehaut und ein Fremdkörperempfinden in Verbindung gebracht. Dies führe dazu, dass aufgrund dieser Nebenwirkungen das klinische Potential von Prostaglandinen in hohem Maße eingeschränkt sei. Des Weiteren hätten sich Phenyl- und Phenoxy-mono-, -tri- und -tetra-Norprostaglandine und deren C-1-Ester zur Behandlung des Glaukoms und des erhöhten Augeninnendruckes als brauchbar erwiesen, ebenso Prostaglandine, die eine Alkin-Gruppe enthielten oder saure Prostaglandin-Analoga von PGE_1 , PGE_2

und PGA_2 sowie $\text{PGF}_{2\alpha}$. Ferner seien Prostaglandin-Derivate oder -Analoge zur Behandlung der okularen Hypertension und des Glaukoms bekannt, die eine terminale Carboxylgruppe oder eine Carboxy-Derivat-Gruppe, wie z. B. eine Ester-Gruppe an der C-1-Position der α -Kette, besäßen. Bekannt seien darüber hinaus Cyclohexyl- und Spiro-cyclohexyl-substituierte Prostaglandine sowie Prostaglandin-Derivate, die eine terminale Aminomethyl-Gruppe in der C-1-Position der α -Kette und eine herkömmliche aliphatischen ω -Kette aufwiesen. Auch Analoga der Prostaglandine, bei denen das C-1-Carboxyl durch einen primären Alkohol ersetzt worden sei, würden für pharmakologische Anwendungen beschrieben, bei denen ebenso natürliche Prostaglandine verwendet würden (vgl. TM1 S. 2 Abs. [0007] bis S. 3 Abs. [0014]).

2. Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt dem Streitpatent die objektive technische Aufgabe zugrunde, Prostaglandin-Derivate mit einer ausgeprägten hypotensiven Wirkung und einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil bereitzustellen (vgl. TM1 S. 3 Abs. [0016]).

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 2 nach Hauptantrag durch die Bereitstellung von

Cyclopentan-N-ethylheptenamid-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy, [1_α , 2_β , 3_α , 5_α].

Die Aufgabe wird gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag ferner gelöst durch eine diesen Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung.

Die Aufgabe wird im Weiteren gemäß den Patentansprüchen 3 und 4 nach Hauptantrag durch die Verwendung der Verbindung gemäß Patentanspruch 2 nach Hauptantrag zur Behandlung der okularen Hypertension bzw. zur Herstellung eines Medikamentes mit dieser Indikation gelöst.

4. Als im vorliegenden Fall zuständiger Fachmann ist ein medizinischer Chemiker anzusehen, der typischerweise promoviert sowie Berufserfahrung auf dem Gebiet der organischen Synthese und im Zusammenhang damit mehrjährige Erfahrung in der Entwicklung von Wirkstoffen für die Augenheilkunde hat. Dieser Fachmann arbeitet des Weiteren in einem Team zumindest mit einem Pharmakologen, der sich mit der Wirksamkeit von Augenarzneimitteln beschäftigt.

II.

Das Streitpatent erweist sich in dem aus dem Urteilstenor ersichtlichen Umfang als bestandsfähig. Dem Gegenstand des Streitpatents in der Anspruchsfassung gemäß Hauptantrag kann eine erfinderische Tätigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ) nicht abgesprochen werden.

1. Die geltenden Patentansprüche 1 bis 4 sind zulässig. Der Patentanspruch 1 geht auf den erteilten Patentanspruch 13 zurück. Der Patentanspruch 2 entspricht dem erteilten Patentanspruch 25. Die Patentansprüche 3 und 4 leiten sich von den erteilten Patentansprüchen 28 und 29 ab. Die geltende Anspruchsfassung weist somit keine unzulässige Erweiterung auf. Dies ist von der Klägerin auch nicht geltend gemacht worden.

2. Die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche 1 bis 4 in der sich aus der Urteilsformel ergebenden Fassung sind neu. In keinem der vorliegenden Dokumente wird das mit Patentanspruch 2 beanspruchte Prostaglandin-Derivat gemäß dort angegebener Strukturformel beschrieben. Daraus folgt auch die Neuheit der mit den nebengeordneten Patentansprüchen 1, 3 und 4 beanspruchten Gegenstände, die eine die Verbindung gemäß Patentanspruch 2 enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung sowie die Verwendung des streitpatentgemäß beanspruchten Prostaglandin-Derivates betreffen. Die Neuheit wurde im Übrigen von der Klägerin nicht in Frage gestellt.

3. Die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche 1 bis 4 gemäß Urteilsformel beruhen auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

3.1. Ständiger Rechtsprechung folgend ist zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zunächst zu ermitteln, was die Erfindung gegenüber dem Stand der Technik tatsächlich leistet und welches objektive technische Problem demnach der Erfindung zugrunde liegt (GRUR 2012, 803, 805 Tz. [31] - Calcipotriol-Monohydrat m. w. N.). Hierbei können verschiedene Ausgangspunkte in Betracht zu ziehen sein (BPatG GRUR 2004, 317 - Programmartmitteilung), denen gegenüber zu klären ist, ob der Fachmann Veranlassung hatte, diesen Stand der Technik zu ändern. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die technische Entwicklung erfahrungsgemäß nicht notwendigerweise diejenigen Wege geht, die sich bei nachträglicher Analyse der Ausgangsposition als plausibel oder sogar mehr oder weniger zwangsläufig darstellt bzw. dass nicht bereits die Kenntnis eines zum allgemeinen Fachwissen gehörenden technischen Sachverhaltes von vornherein eine Veranlassung impliziert. Vielmehr ist es erforderlich, dass dieser Stand der Technik dem Fachmann Anstöße, Anregungen, Hinweise oder sonstige Anlässe dafür vermittelt, die Lösung des technischen Problems auf dem Weg der Erfindung zu suchen (vgl. BGH GRUR 2009, 746 - Betrieb einer Sicherheitseinrichtung; BGH GRUR 2009, 743 - Airbag-Auslösesteuerung) und es einer angemessenen Erfolgserwartung für die Lösung des sich stellenden technischen Problems bedarf, um eine im Stand der Technik bereits beschriebenen Maßnahme aufzugreifen und anzuwenden (vgl. BGH GRUR 2012, 803 Ls., 807 Tz. [46] - Calcipotriol-Monohydrat).

3.2. Diesen Grundsätzen folgend, bedurfte es eines erfinderischen Zutuns, das im Patentanspruch 2 angegebene Prostaglandin-Derivat Cyclopentan-N-ethylheptenamid-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe bereitzustellen, denn keines der vorliegenden Dokumente vermittelt dem Fachmann eine Anregung dahingehend, das Ethylamid eines Prostaglandins in Betracht zu ziehen, um so einen topisch am Auge zu applizierenden Wirkstoff zu erhalten, der eine ausge-

prägte hypotensive Wirkung verbunden mit einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil besitzt.

a) Dies trifft auch auf die einleitend im Zusammenhang mit der Darlegung des zum Prioritätstag des Streitpatentes bekannten Standes der Technik zitierten (vgl. TM1 S. 2 Abs. [0007] bis S. 3 Abs. [0012]) und von der Klägerin im vorliegenden Fall als Ausgangspunkt für die Bereitstellung der streitpatentgemäßen Verbindung gemäß Patentanspruch 2 diskutierten europäischen Offenlegungsschrift EP 0 364 417 A1, die als Druckschrift TM5 vorgelegt worden ist, zu.

Dieses Dokument betrifft Prostaglandin-Ester, die gegenüber den genuinen Prostaglandinen als weiteres zwingendes Strukturmerkmal eine Ringstruktur, insbesondere einen Phenylring, als Endgruppe der ω -Kette aufweisen. Mit ihrer Bereitstellung wird die der Druckschrift TM5 zugrunde liegende Aufgabe gelöst, die gleichfalls darin besteht, Prostaglandin-Derivate aufzufinden, deren Applikation am Auge zur Behandlung eines Glaukoms bzw. eines Augenüberdrucks mit geringeren Nebenwirkungen verbunden ist, als die Anwendung der in diesem Zusammenhang bis dato bekannten Prostaglandine und deren Ester (vgl. S. 2 Z. 54 bis S. 3 Z. 3). Als zur Lösung dieser Aufgabe besonders geeignet werden im weiteren jene Prostaglandin-Derivate beschrieben, die eine „18, 19, 20-trinor“-Struktur aufweisen und von diesen insbesondere die 17-Phenyl-Derivate, denn mit ihrer Anwendung war unter Aufrechterhaltung der augendrucksenkenden Wirkung keine Irritation am Auge und bei einigen Verbindungen mit diesen Strukturmerkmalen auch eine Verringerung der mit der Anwendung von Prostaglandinen stets verbundenen Hyperämie zu beobachten (vgl. Patentansprüche 1, 7, 12 und 18 i. V. m. Beschreibung S. 2. Z. 1 bis 4 und Z. 45 bis S. 3 Z. 43, S. 4 Z. 8 bis 24, S. 10 Z. 29 bis 32 sowie S. 5 " Example 2: Preparation of 17-phenyl-18, 19, 20-trinor PGF_{2 α} -isopropylester" und S. 14 Tab. III bis S. 18 Tab. VI). Aufgrund dieser geringen Nebenwirkung werden die 17-Phenyl-18, 19, 20-trinor-PGF_{2 α} -Derivate auch als außerordentlich gut verträglich bezeichnet, wobei in diesem Zusammenhang wiederholt explizit auf die Verbindung (2), der 17-Phenyl-18, 19, 20-trinor-PGF_{2 α} -Isopropylester, und Analoga davon verwiesen wird. Ursächlich für diese

Minimierung der mit der Verabreichung von Prostaglandinen am Auge üblicherweise verbundenen, unerwünschten Nebenwirkungen wird im Dokument TM5 die Modifizierungen der ω -Kette und die Substitution eines Kohlenstoffatoms in dieser Kette mit einer Ringstruktur erachtet (vgl. S. 4 Z. 11 i. V. m. S. 10 Z. 29 bis S. 11 Z. 40, insb. S. 10 Z. 43 bis 45).

Im Unterschied zu der in der europäischen Offenlegungsschrift TM5 genannten und als besonders vorteilhaft im Sinne dieses Dokumentes beschriebenen Verbindung (2) (= 17-Phenyl-18, 19, 20-trinor-PGF_{2 α} -isopropylester) handelt es sich bei der streitpatentgemäß beanspruchten Verbindung um das 17-Phenyl-18, 19, 20-trinor-PGF_{2 α} -N-ethylamid. Anstelle der im Dokument TM5 beschriebenen Estergruppe weist diese Verbindung somit einen Amid-Rest als Endgruppe der α -Kette im Prostaglandin-Molekül auf, während die ω -Kette der Verbindung (2) gegenüber nicht modifiziert ist. Anregungen dahingehend, das Ergreifen dieser Maßnahme als Lösungsweg für die streitpatentgemäße Aufgabe ins Auge zu fassen, werden dem Fachmann mit der Druckschrift TM5 - entgegen der Auffassung der Klägerin - jedoch nicht gegeben.

Zwar kann auch gemäß der Druckschrift TM5 die α -Kette variiert werden. Voraussetzung dafür aber ist, dass das Erfindungs-Konzept beibehalten wird. Dieses beruht - wie vorstehend bereits dargelegt - auf der Modifikation der ω -Kette durch die Substitution mit einer Ringstruktur, denn mit dieser Maßnahme werden gemäß dieser Druckschrift die angestrebten vorteilhaften Eigenschaften, nämlich die Reduzierung von unerwünschten Nebenwirkungen, erzielt (vgl. S. 2 Z. 45 bis S. 3 Z. 6, S. 3 Z. 29/30, S. 10 Z. 43 bis 45 sowie S. 11 Z. 38 bis 40). Strukturelle Variationen der α -Kette werden dagegen nur in Verbindung mit der Beibehaltung der die Endgruppe bildenden Esterstruktur -COO R₁ beschrieben, wobei als dafür in Frage kommender Substituent R₁ eine Alkyl-Gruppe, ein Benzyl-Rest oder ein Derivat, das dem Endprodukt vergleichbare Eigenschaften als Glaukom-Wirkstoff verleiht, genannt wird (vgl. S. 3 Z. 29 bis 40). Diese Zitatstelle vermittelt dem Fachmann - entgegen dem Vortrag der Klägerin - keine Hinweise dahingehend, unter Beibehaltung der für die Ester beschriebenen vorteilhaften Eigenschaften

könne alternativ zur Estergruppe auch eine Amidgruppe als Endgruppe der α -Kette in Betracht gezogen werden. Denn der von ihr in diesem Zusammenhang zitierte Passus „or a derivative giving the final substance equivalent properties as a glaucoma agent“ bezieht sich auf den Substituenten R_1 , der - wie aus dem davor angegebenen Strukturelement zu ersehen ist - ausschließlich Bestandteil der Estergruppe ($-\text{COO } R_1$) ist (vgl. S. 3 Z. 33 bis 40). Für den Fachmann bestand auch deshalb keine Veranlassung, in Kenntnis der mit der Druckschrift TM5 vermittelten Lehre eine Modifikation der α -Kette der dort beschriebenen Verbindungen ohne weiteres als eine Maßnahme zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe in seine Überlegungen miteinzubeziehen, weil die Verbindungen gemäß diesem Dokument eine Weiterentwicklung von bereits als den Augendruck stark senkend erkannten Prostaglandin-Estern darstellen, die allerdings den Nachteil aufwiesen, dass ihre Anwendbarkeit am Auge aufgrund der im Zuge dessen zu beobachtenden Nebenwirkungen stark eingeschränkt war (vgl. TM5 S. 2 Z. 45 bis S. 3 Z. 3 sowie Streitpatentschrift TM3 S. 4 Z. 7 bis 27). Ausgehend von diesen Verbindungen gelang es sodann, das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen durch die Substitution der ω -Kette mit einer Ringstruktur zu reduzieren. Hinweise dahingehend, auch eine Veränderung der α -Kette, könnte zu Prostaglandin-Derivaten mit der gewünschten Wirksamkeit verbunden mit der angestrebten Reduktion der Nebenwirkungen führen, enthält das Dokument TM5 dagegen an keiner Stelle.

b) Eine Veranlassung zur Problemlösung das im Patentanspruch 2 genannte Prostaglandin-Amid ins Auge zu fassen, wird dem Fachmann auch nicht in einer Zusammenschau mit den weiteren, dem Senat vorliegenden Dokumenten oder unter Einbeziehung seines Fachwissens gegeben.

Die von der Klägerin in der mündlichen Verhandlung vorgetragene Auffassung, dass der Fachmann mit der PCT-Anmeldung TM8a - die auf den gleichen Erfinder zurückgehe, wie die Druckschrift TM5 - den Anstoß erhalte, dass das Konzept der europäischen Patentanmeldung TM5 ebenso mit Amidinen zu realisieren sei, zumal

es sich dabei nur um das die Transportform bestimmende Strukturelement handle, kann den Senat nicht überzeugen.

Auch das Dokument TM8a betrifft u. a. die Bereitstellung von 17-Phenyl-trinor-Analoga des Prostaglandins F als Wirkstoffe zur Senkung des Augeninnendruckes, mit der Zielsetzung die mit der Applikation von Prostaglandin-Derivaten am Auge verbundenen Nebenwirkungen weiter zu reduzieren. Erreicht wird dieses jedoch ebenfalls mit einer Modifikation der ω -Kette, in diesem Fall nämlich mit der Hydrierung der C₁₃-C₁₄-Doppelbindung (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Beschreibung S. 1 Abs. 1 bis S. 3 Abs. 2). Zwar kann die Endgruppe der α -Kette der Prostaglandin-Derivate der Druckschrift TM8a sowohl von einem Ester als auch von einem Amid gebildet werden (vgl. S. 2 Abs. 3 bis S. 3 Abs. 2 und Abs. 6). Hinweise dahingehend jedoch, an dem gemäß dieser Druckschrift angestrebten Erfolg, nämlich der Senkung des Nebenwirkungsrisikos, hätte neben der Modifikation der ω -Kette auch die Endgruppe in der α -Kette einen Anteil, enthält diese Schrift ebenfalls nicht.

Der Fachmann wird nach Auffassung des Senates auch nicht alleine aufgrund der lediglich als Möglichkeit theoretisch genannten, aber nicht weiter untersuchten Amid-Derivate ohne weiteres davon ausgehen, dass die Amide und Ester der zur Senkung des Augeninnendruckes beschriebenen Prostaglandine gemäß der Druckschrift TM8a hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gleich zu setzen sind bzw. dass diese Derivatisierung im Fall von Verbindungen gemäß dem Dokument TM5 zu Prostaglandin-Derivaten mit den streitpatentgemäß genannten Eigenschaften führen.

Zum maßgeblichen Zeitpunkt war es nämlich - wie z. B. aus dem im Jahr 1992 erschienenen Fachbuch HE23 sowie dem im Jahr 1989 veröffentlichten Review-Artikel HE25 zu ersehen ist - Bestandteil des Fachwissens, dass am Auge eingesetzte Wirkstoffe bevorzugt in Form ihrer Ester Verwendung finden. Begründet ist dies darin, dass hydrophile Wirkstoffe - so auch die eine Säure-Gruppe aufweisenden Prostaglandine - durch eine Veresterung ausreichend lipophil werden, um

die Hornhaut des Auges zu durchdringen. Des Weiteren darin, dass es sich bei dieser Transportform zudem um eine im Auge ausreichend leicht hydrolysierbare Prodrug-Form handelt, die durch Abspaltung der Ester-Gruppe ohne weiteres wieder in die eigentlich wirksame Substanz, die freie Säure, zurückgeführt wird (vgl. HE23 S. 222 bis 225 Tabelle 1 i. V. m. S. 226 Abs. 1 und S. 231 Abs. 2). Dies führte zum maßgeblichen Zeitpunkt dazu, dass die Mehrzahl ophthalmischer Prodrugs dann, wenn die Wirkstoffe Hydroxy- oder Säuregruppen aufwiesen, als Ester vorlagen (vgl. HE23 S. 231 Abs. 2 sowie HE25 S. 8 1. vollst. Satz und S. 12 Abs. 2). Dagegen war die Verwendung von Prodrugs in Form von Amiden in der Augenheilkunde zum Prioritätstag nicht üblich. Als der diesbezüglich limitierende Faktor wird im Schrifttum die relative Stabilität der Amide in vivo erachtet (vgl. HE23 S. 243 Abs. 2 und HE25 S. 8 Abs. 1 3. vollst. Satz). Daher wird selbst im Falle von Wirkstoffen, die eine Amingruppe als funktionelle Gruppe aufweisen, vorgeschlagen, diese durch die Einführung einer enzymatisch hydrolysierbaren Ester-Funktion in Carbamate zu überführen, um so gegebenenfalls eine Prodrug-Form zu erhalten, aus der der Wirkstoff leichter hydrolytisch freigesetzt werden kann, als aus einem Amid (vgl. HE23 S. 243 Abs. 2).

Zwar werden - worauf die Klägerin hinweist - im Fachbuch-Auszug HE23 auch Amide als mögliche Prodrug-Formen beschrieben. Die Nennung der möglichen Transportformen in der Tabelle 2 auf den Seiten 232/233 dient aber lediglich dazu, jene Prodrug-Formen anzugeben, die für einzelne, definierte funktionelle Gruppen in Wirkstoffen in Betracht gezogen werden können. Eine Differenzierung nach Anwendungsgebieten wird hier nicht vorgenommen. Daher ergeben sich für den Fachmann aus dieser Tabelle 2 auch keine Rückschlüsse über die Eignung der einzelnen dort genannten Prodrug-Formen für ein bestimmtes Anwendungsgebiet oder einen definierten Wirkstoff.

Der Verweis der Klägerin auf die Veröffentlichungen TM10 und TM14b kann angesichts dieses Sachstandes zu keiner anderen Beurteilung führen. Die Publikation TM10 der Autoren L. Z. Bito und R. A. Barody betrifft Studien, in denen die Wirksamkeit von am Auge topisch appliziertem Prostaglandin $\text{PGF}_{2\alpha}$, somit der

freien Säure, mit der Wirkung des Methyl- und des Isopropylesters verglichen worden ist. Dabei hat es sich im Ergebnis gezeigt, dass die Veresterung der Carboxyl-Gruppe zu einem in hohem Maße lipidlöslichen Wirkstoff-Derivat führt, wodurch der Transport des Wirkstoffes durch die Hornhaut in das Auge erleichtert wird und dieser auf Grund der am Wirkort herrschenden hohen Esterase-Konzentration sodann - als Säure - wieder frei gesetzt wird (vgl. S. 217 Zusammenfassung, S. 218 Abs. 3, S. 223 Abs. 3 und 4 sowie S. 224 Abs. 2 bis 4). Die Klägerin hat Bezug darauf nehmend vorgetragen, dem Fachmann sei damit bekannt gewesen, dass geeignete Transportformen von topisch zu applizierenden, ophthalmischen Wirkstoffen lipophil sein müssen. Gleichzeitig sei ihm zudem bekannt gewesen, dass auch die Amidierung zu Wirkstoff-Derivaten führe, die diese Bedingung erfüllen. Da die Fachwelt - wie die Publikation TM14b der Autoren R. E. Stratford, Jr. und V. H. L. Lee zeige - ferner wusste, dass neben Esterasen auch Aminopeptidasen, d. h. Enzyme, die Amid-Bindungen spalteten, im Auge anwesend seien, stellten Amide vorliegend für den Fachmann lediglich eine von zwei ihm bekannten Alternativen dar. Denn der Wirkstoff bleibe in beiden Fällen der gleiche, nachdem es sich bei der Derivatisierung zu Estern oder Amidinen nur um die Bereitstellung einer zwischengeschalteten Transportform handle. Daher sei es für den Fachmann nahe liegend gewesen, sich auch mit dieser neuen Prodrug-Form zu beschäftigen, deren Wirksamkeit er nicht als ausgeschlossen erachten musste und die er nur noch experimentell habe überprüfen müssen.

Der Klägerin ist zwar darin zuzustimmen, dass es der Fachwelt bekannt war, dass Prostaglandine überführt in eine lipophile Transportform besser zum Wirkort im Auge verbracht werden können als die freien Säuren. Die Ausführungen im Artikel TM14b sind aber nicht dazu geeignet, die vorstehend dargelegten, gegen die Verwendung von Amidinen als Prodrug-Form sprechenden Argumente zu widerlegen. Denn unabhängig davon, dass sich diese Veröffentlichung mit Aminopeptidasen, nicht aber mit Amidinen, beschäftigt - d. h. mit Enzymen, die bekanntlich nicht der Familie der Amidinen zugerechnet werden, da sie nur Peptidbindungen spalten und daher eine eigene Familie bilden - wird dort ausgeführt, dass diese Peptidasen - gleichwohl sie im Auge vorhanden sind - hinsichtlich der Aufnahme

topisch applizierter Peptide in das Auge eine limitierende Rolle spielen könnten (vgl. S. 995 „Abstract“ sowie li./re. Sp. übergreifender Absatz, S. 997 li. Sp. Abs. 3 und S. 997/998 übergreifender Absatz).

c) Die Lehre des Streitpatentes erschließt sich dem Fachmann auch nicht ohne weiteres unter Berücksichtigung der US-Patentschrift TM7. In dieser wird zwar, ausgeführt, dass die dort beschriebenen Prostaglandin-Amide - deren ω -Kette im Übrigen keine Substitution mit einer Ringstruktur aufweist - für die gleichen pharmazeutischen Zwecke verwendet werden können wie die freien Säuren, Ester oder C-1-Amine. Diese Druckschrift beschäftigt sich jedoch ausschließlich mit der systemischen Anwendung der Wirkstoffe und somit nicht mit einer topischen Applikation von Prostaglandin-Derivaten am Auge. Auch wird das gegebenenfalls zu beobachtende Auftreten von Nebenwirkungen in diesem Dokument nicht thematisiert (vgl. Patentansprüche 1 und 2 sowie Beschreibung Sp. 1 Z. 55 bis Sp. 2 Z. 14). Somit werden dem Fachmann mit dieser Druckschrift gleichfalls keine Anregungen dahingehend vermittelt, für eine erfolgreiche Glaukom-Behandlung ausgehend vom Dokument TM5 ein Prostaglandin-Amid, wie es im Patentanspruch 2 angegeben ist, in Betracht zu ziehen.

Der Hinweis der Klägerin in diesem Zusammenhang auf die europäische Patentanmeldung TM28, demgemäß diese Druckschrift die Aussage, dass Ester und Amide für die gleichen pharmazeutischen Zwecke verwendet werden können, auch für die Anwendung am Auge bestätige, kann zu keiner anderen Beurteilung der Aussagekraft des Dokumentes TM7 führen. So werden gemäß der Druckschrift TM28, die die Verwendung von Prostaglandinen zur Behandlung des erhöhten Augendruckes und des Glaukoms betrifft, zwar auch Amide der dort beschriebenen Prostaglandine PGD_2 genannt. Dabei aber handelt es sich um aktivierte Amide, die mit Heterozyklen wie Imidazol, Dimethylimidazol oder Triazol gebildet werden (vgl. Patentanspruch 1 i. V. m. Beschreibung S. 2 Z. 43 bis S. 3 Z. 22 sowie S. 4 Z. 1 bis 4 und 9 bis 10). Damit wird sogar das vorstehend i. V. m. den Veröffentlichungen HE23 und HE25 dargelegte, zum maßgeblichen Zeitpunkt herrschende Fachwissen bestätigt, demgemäß die Stabilität einer Amid-Bindung

einer topischen Verabreichung eines damit maskierten Wirkstoffes am Auge entgegenstehe, weshalb in diesem Fall - wie die Druckschrift TM28 zeigt - zur Erzielung der angestrebten Wirkung aktivierte Amid-Derivate zur Anwendung kommen müssten.

d) Ein weiteres Indiz zur Stütze ihrer Argumentation sieht die Klägerin in der europäischen Offenlegungsschrift TM27. Dieses Dokument betrifft die Verwendung einer ein 15-Ketoprostaglandin enthaltenden Wirkstoff-Kombination zur Behandlung eines erhöhten Augendruckes (vgl. Patentanspruch 1 und Beschreibung S. 2 Z. 1 bis 2). Sowohl sämtliche die Prostaglandine betreffenden Patentansprüche wie auch die allgemeinen Ausführungen in der Beschreibung sowie die Herstellungsbeispiele sind neben den freien Prostaglandin-Säuren ausschließlich auf Prostaglandin-Ester gerichtet (vgl. Patentansprüche 1 bis 8 und Beschreibung S. 2 Z. 40 bis 58 und S. 3 Z. 51 bis 55 sowie S. 7 Z. 55 bis S. 9 Z. 4). Amide werden einzig im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) nach der Auflistung der als „pharmazeutisch geeigneten Ester“ genannt (vgl. S. 5 Z. 9 bis 18). Wie jedoch anhand der Angaben auf S. 4 Z. 12 bis 29 zu ersehen ist, steht das Strukturelement „A“ in der allgemeinen Formel (I) ausschließlich für „-COOL oder dessen pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester“. Somit kann kein Bezug zwischen den Angaben auf S. 4 und 5 erkannt werden. Da dieses Dokument außer dieser im Raume stehenden Aufzählung keine Amide betreffende, darüber hinaus gehende Angaben enthält, kann auch diese Druckschrift dem Fachmann nicht die Lehre vermitteln, Ester und Amide von Prostaglandinen seien auf dem in Rede stehenden Anwendungsgebiet als ohne weiteres austauschbare Alternativen zu betrachten.

e) Die weiteren im Verfahren befindlichen, aber in der mündlichen Verhandlung nicht mehr aufgegriffenen Entgegenhaltungen können dem Fachmann ebenfalls keine Anregungen dahingehend vermitteln, das im Patentanspruch 2 genannte Prostaglandin-Amid zur tropischen Anwendung am Auge bereitzustellen. Denn sie gehen nicht über den Inhalt der vorstehend diskutierten Dokumente hinaus.

3.3. Somit stellt die Bereitstellung der mit dem Patenanspruch 2 beanspruchten Verbindung Cyclopentane N-ethyl heptene amide-5-cis-2-((3- α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5 dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] eine erfinderische Leistung dar. Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 2 gemäß Hauptantrag wird daher vom Stand der Technik nicht nahe gelegt.

4. Die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche 1, 3 und 4 betreffen eine, die Verbindung gemäß Patentanspruch 2 enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung sowie die Verwendung des streitpatentgemäß beanspruchten Prostaglandin-Derivates. Die Patentfähigkeit der mit diesen Patentansprüchen beanspruchten Gegenstände beruht auf der Patentfähigkeit des Prostaglandin-Amids gemäß Patentanspruch 2. Sowohl die das gemäß Patentanspruch 2 beanspruchte Prostaglandin-Amid enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung als auch die Verwendung des mit Patenanspruch 2 beanspruchten Wirkstoffes werden daher aus den vorstehend genannten Gründen gleichfalls vom Stand der Technik nicht nahe gelegt und erfüllen alle Patentierungsvoraussetzungen.

5. Nachdem das Streitpatent hinsichtlich des Wirkstoffes Bimatoprost Bestand hat, ist die Klage gegen das für diesen Wirkstoff erteilte ergänzende Schutzzertifikat ebenfalls abzuweisen.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 92 Abs. 1 ZPO.

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

Schramm

Guth

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Dr. Jäger

Cl