



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
13. Oktober 2011

...

3 Ni 21/09 (EU)
verbunden mit
3 Ni 23/10 (EP)
und
3 Ni 37/10 (EP)

(AktENZEICHEN)

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 509 752

(DE 692 29 688)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlungen vom 7. Juni 2011 und vom 13. Oktober 2011 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Schramm sowie der Richterin Dipl. Chem. Dr. Proksch-Ledig, der Richter Dipl.-Chem. Dr. Gerster und Schell sowie der Richterin Dipl. Chem. Dr. Münzberg

für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 509 752 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
2. Das ergänzende Schutzzertifikat DE 100 75 002 wird für nichtig erklärt.
3. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
4. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 14. April 1992 beim europäischen Patentamt angemeldeten, die US-Prioritäten 686718 vom 17. April 1991 sowie 834913 vom 13. Februar 1992 in Anspruch nehmenden und u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland vor dem europäischen Patentamt in der regionalen Phase erteilten europäischen Patents 0 509 752 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung am 4. August 1999 veröffentlicht worden ist. Vom Deutschen Patent- und Markenamt wird es unter der Nummer DE 692 29 688 T2 geführt. Das Streitpatent betrifft „Ophthalmische Zusammensetzungen, die Kombinationen von einem Carboanhydrase-Inhibitor und einem Beta-adrenergischen Antagonist enthalten“ und umfasst in der vor dem Deutschen Patent- und Markenamt mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland beschränkten Fassung 17 Patentansprüche, die folgendermaßen lauten:

1. Die Verwendung von

- (a) 0,05 bis 5% (Gew./Gew.) (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon und
- (b) 0,01 bis 1,0% (Gew./Gew.) (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazolyl)oxy]-2-propanol oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von okulärer Hypertension oder Glaukom bei einem Patienten, der auf β -adrenergetische Antagonisten unzureichend anspricht, bei der das Medikament die Form einer Lösung einnimmt.

2. Die wie in Anspruch 1 beanspruchte Verwendung, bei der das ophthalmologisch annehmbare Salz von (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol das Maleatsalz ist.
3. Die wie in Anspruch 1 oder Anspruch 2 beanspruchte Verwendung, bei der das ophthalmologisch annehmbare Salz von (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid das Monohydrochloridsalz ist.
4. Die wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3 beanspruchte Verwendung, bei der die Konzentration von (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid 0,5 bis 3% beträgt.
5. Die wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 beanspruchte Verwendung, bei der die Konzentration von (S)-(-)-1-(tert.-Bu-

tylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol 0,1 bis 0,5% beträgt.

6. Die wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 beanspruchte Verwendung, bei der die Konzentration von (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid 0,7 bis 2,0% und die Konzentration von (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol 0,5% beträgt.
7. Die wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 beanspruchte Verwendung, bei der das Medikament ferner 0,1% bis 2% Gellangummi enthält.
8. Die wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 beanspruchte Verwendung, bei der das Medikament die Form einer Lösung, einnimmt, die zur topischen Verabreichung hergerichtet ist.
9. Eine ophthalmologische Formulierung zur Behandlung von okulärer Hypertension oder Glaukom bei einer Patientengruppe, deren Mitglieder auf β -adrenergische Antagonisten unzureichend ansprechen, die enthält:
 - (a) 0,05 bis 5 % (Gew./Gew.) (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon,
 - (b) 0,01 bis 1,0% (Gew./Gew.) (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon und

- (c) einen ophthalmologisch annehmbaren Träger,
bei der die erhaltene Formulierung die Form einer
Lösung einnimmt.

10. Eine wie in Anspruch 9 beanspruchte Formulierung, bei der die Formulierung das Maleatsalz von (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol enthält.
11. Eine wie in Anspruch 9 oder Anspruch 10 beanspruchte Formulierung, bei der die Formulierung das Monohydrochloridsalz von (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b] thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid enthält.
12. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 11 beanspruchte Formulierung, bei der die Konzentration von (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid 0,5 bis 3% beträgt.
13. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 12 beanspruchte Formulierung, bei der die Konzentration von (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol 0,1 bis 0,5% beträgt.
14. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 13 beanspruchte Formulierung, bei der die Konzentration von (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid 0,7 bis 2,0% und die Konzentration von (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol 0,5% beträgt.

15. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 14 beanspruchte Formulierung, die ferner 0,1% bis 2% Gellangummi enthält.
16. Ein Verfahren zur Herstellung einer wie in irgendeinem der Ansprüche 9 bis 15 beanspruchten ophthalmologischen Formulierung, das die Zugabe von:
- (a) 0,05 bis 5% (Gew./Gew.) (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethyl-amino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon und
 - (b) 0,01 bis 1,0% (Gew./Gew.) (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon
- zu einem ophthalmologisch annehmbaren Träger, der gegebenenfalls nichttoxische Hilfsstoffe enthält, umfasst.
17. Ein wie in Anspruch 16 beanspruchtes Verfahren zur Herstellung einer ophthalmologischen Formulierung in der Form einer Lösung, das umfasst:
- (1) Suspendieren oder Auflösen in Wasser von:
 - (a) 0,05 bis 5% (Gew./Gew.) (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon und
 - (b) 0,01 bis 1,0% (Gew./Gew.) (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon

- zusammen mit nichttoxischen Hilfsstoffen, die zusammen mit einem ophthalmologisch annehmbaren Träger verwendet werden können, und
- (2) Einstellen des pH-Werts der erhaltenen Zusammensetzung auf 5,5 - 6,0 durch Zugabe eines geeigneten Reagenzes.

Auf der Grundlage des Streitpatentes wurde der Beklagten vom Deutschen Patent- und Markenamt mit Beschluss vom 29. Oktober 2003 das Ergänzende Schutzzertifikat DE 100 75 002 für „Ophthalmische Zusammensetzungen, die Kombinationen aus einem Carboanhydrase-Inhibitor und einem β -adrenergischen Antagonisten enthalten“ mit einer Laufzeit vom 15. April 2012 bis 6. März 2013 erteilt.

Mit ihren Nichtigkeitsklagen greifen die Klägerinnen das Streitpatent in vollem Umfang an und machen geltend, die mit dem Streitpatent geschützte Lehre sei nicht neu bzw. beruhe nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Zudem sei der Gegenstand des Streitpatents unzulässig erweitert und unzureichend offenbart. Das ergänzende Schutzzertifikat müsse aufgrund der Nichtigkeit des Grundpatentes ebenfalls für nichtig erklärt werden.

Zur Begründung ihres Vorbringens stützen sich die Klägerinnen auf folgende Dokumente, die seitens des Senates fortlaufend neu nummeriert worden sind:

- K1 EP 0 509 752 B1 (Streitpatentschrift)
- K2 Registerauszug zu K1
- K3 DE 692 29 688 T2 (deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift K1)
- K4 Registerauszug zu K3
- K5 Registerauszug zum Schutzzertifikat DE 100 75 002.8
- K6 EP 0 296 879 A1

- K7 Nardin, G. et al., ARVO-Konferenztagungsband: Investigative Ophthalmology and Visual Science, Annual Meeting Abstract Issue, 1991, 32, S. 989, Abstract 1579 - 10:45
- K7a Deckblatt des K7 enthaltenden Tagungsbandes
- K7b Schreiben der British Library unterzeichnet von Herrn S. van Dulken vom 25. März 2010
- K7c Erklärung von Herrn Walter Linton, New York Academy of Medicine Library mit 5 Seiten Kopien umfassend K7a, die Seiten i und 989 aus dem Tagungsband sowie zwei Seiten „Notes“ mit dem Stempel der Bibliothek
- K7d Schreiben der National Library of Medicine von Frau Martha Fishel vom 13. Juni 2011 mit 3 Seiten Kopien, umfassend K7a mit dem Stempel der Bibliothek sowie die Seiten i und 989 aus dem Tagungsband
- K7e Erklärung von Herrn Bruce E. Matter, Law Offices of Bruce E. Matter vom 14. Juni 2011 mit 4 Kopien, umfassend K7a mit der Registraturnummer TX 3 031-768 und S. i mit Stempel der United States Library of Congress, S. ii und 989 aus dem Tagungsband
- K7f Kopien von K7a mit Stempel der Canadian NRCC National Science Library und der Seite 989 aus dem Tagungsband
- K7g Erklärung von Herrn Bruce E. Matter, Law Offices of Bruce E. Matter vom 14. Juni 2011 mit 2 Seiten Kopien, Formular des United States Copyright Office zur Registriernummer TX 3 031-768
- K7h Kopien von K7a mit Stempel der Bibliothek des New England College of Optometry und S. 989 aus dem Tagungsband
- K8 Eidesstattliche Versicherung von Herrn Harry A. Quigley, M. D. vom 28. Juli 2008
- K9 Drugs of the Future, 1990, 15, S. 350 bis 351: „MK-507“
- K10 Gunning, F. P. et al., International Ophthalmology, 1991, Vol. 15, Supplement, S. 11 bis 12
- K11 Pfeiffer, N. et al., Fortschr. Ophthamol., 1991, 88, S. 846 bis 847

- K11a Deckblatt Tagungsband der 88. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vom 23. bis 26. September 1990 in Baden-Baden
- K11b₁ Schreiben der DOG-Geschäftsstelle unterzeichnet von Frau Birgit Mele vom 25. März 2010 mit
Anlage 1: Tagungsprogramm S. 220, Abstract V 217: Autoren Pfeiffer, N. et al.
sowie 2 Seiten Anlagen 2 und 3
- K11b₂ 5 Kopien aus dem Programm der 88. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vom 23. bis 26. September 1990 in Baden-Baden
- K11c Schreiben der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin vom 10. Juni 2011 mit S. 155 aus dem Tagungsband der 88. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vom 23. bis 26. September 1990 in Baden-Baden,
- K12 Lippa, E. A. et al., OPHTHAMOLOGY, März 1991, 98, S. 308 bis 313
- K13 Produktdatenblatt Firma CPKelco „Gelrite® Gellan Gum - For Microbiological Applications“, 6 Seiten
- K14 Voigt, R.: „Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie“, 6. Aufl., 1987, VCH-Verlag, Weinheim, S. 416 bis 424
- K15 Cotton, P., JAMA, 1990, 264, S. 1793
- K16 Transcript des dritten Verhandlungstages (28.10.2009) des High Court of Justice (Patent Court) in Sachen des britischen Verfahrens Teva UK Limited./Merck & Co., Inc.
- K17 Rote Liste® 1990, „67. Ophthalmika“, B 7.2.2. Glaukommittel, Lokaltherapeutika, Kombinationen
- K18 Arzneimittelkompendium der Schweiz 1990, Supplementum 2, Februar 1990, S. 64 bis 66
- K19 The United States Pharmacopeia, Twenty-First Revision, Official from January 1, 1985, S. 1338 bis 1339
- K20 EP 0 253 717 A1
- K21 Gutachten von Prof. Dr. B. W. Müller vom 7. Juni 2010

- K22 Englische Übersetzung des niederländischen Urteils des District Court The Hague, vom 4. Juni 2010, Case number 363 158/KG ZA 10-427
- K23 Online-Ausdruck - Ultralingua - „Habitual actions in past“/
„www.ultralingua.com“
- K24 Stellungnahme von Dr. Claudio Germinario vom 21. Januar 2011
- K25 Urteil des kanadischen Federal Court vom 22. Oktober 2010, Docket Number: T-1544-08/Citation: 2010 FC 1042
- K26 eidesstattliche Erklärung von Sylvia A. Ayler vom 11. Januar 2002
- K27 englische Übersetzung des Urteils des „The Hague District Court“ vom 27. Oktober 2010, Case Number: 354591/HA ZA 09-4241
- K28 englische Teilübersetzung des Urteils des „Athens court of first Instance - Injunctions Division“ vom 23. Dezember 2010, Judgement Number: 9908/2010
- K29 englische Übersetzung des Urteils des „Court of Turin“ Special Division for Industrial and Intellectual Property vom 7. April 2011, Case no. 1885
- K30 Urteil des Court of Appeal (Civil Division) vom 8. April 2011, Case No: A3/2010/0126/CHPCF
- K31 Bestätigung des Versanddatums von K7 von Frau Debbie Chin, IOVS Editorial Office vom 19. April 2011
- K32 E-Mail von Herrn Christopher Hooper-Lane, MA, AHIP, Ebling Library, University of Wisconsin, vom 19. April 2011, 3 Seiten Kopien, umfassend K7a mit Stempel der ALIH Sciences Library und S. 988 bis 989 aus dem Tagungsband
- K33 E-Mail von Herrn Randy Roeder, Complex Cataloging, University of Iowa Libraries, vom 22. März 2011, mit Kopie der Seite i aus dem ARVO-Tagungsband IOVS, Annual meeting abstract issue, 1991, 32, S. i mit Stempel der University of Iowa Libraries
- K34 E-Mail von ZOE Young, Information Services, Bute Library, Cardiff University, vom 22. März 2011 mit 2 Seiten Kopien von K7a mit Datumsvermerk
- K35 Kopie von K7a mit Stempel der Bibliothek der University of Arkansas

- K36 Kopie K7a mit Stempel der University of South Florida sowie S. 989 aus dem Tagungsband mit 1 Seite Abstract 1579 – 10:45
- K37 Auszug Online-Datenbank „Med-Line“ vom 6. Juni 2011 zum Abstract K7
- K38 EP 0 509 752 A2
- K39 Eingabe der Patentinhaberin aus dem Prüfungsverfahren vor dem EPA vom 12. August 1997
- K40 EP 0 227 494 A1
- K41 Urteil des High Court of Justice (Patent Court) in Sachen des britischen Verfahrens Teva UK Limited./Merck & Co., Inc. vom 20. November 2011, Case No: HC08C002364

Die Klägerinnen stellen den Antrag,

das europäische Patent 0 509 752 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland sowie das ergänzende Schutzzertifikat DE 100 75 002 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen,
hilfsweise die Klagen mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hilfsantrags 1 gemäß Schriftsatz der Beklagten vom 8. Februar 2011,
hilfsweise des Hilfsantrags 2 vom 7. Juni 2011,
weiter hilfsweise der Hilfsanträge 3 und 4 gemäß Schriftsatz vom 3. Juni 2011 erhält.

Die mit Hauptantrag verteidigte Fassung der nebengeordneten Patentansprüche 1, 9 und 16 lautet:

1. Use of

(a) 0.05 to 5% (w/w) of (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and

(b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;

for the manufacture of a medicament for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient who is insufficiently responsive to β -adrenergic antagonists,

wherein the medicament takes the form of one solution.

9. An ophthalmic formulation for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient population the members of which are insufficiently responsive to β -adrenergic antagonists, which comprises:

(a) 0.05 to 5 % (w/w) of (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;

(b) 0.01 to 1.0% (w/w) of (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and

(c) an ophthalmologically acceptable carrier

wherein the formulation obtained takes the form of one solution.

16.A process for preparing an ophthalmic formulation as claimed in any one of claims 9 to 15, which comprises adding:

(a) 0.05 to 5% (w/w) of (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically salt thereof; and

(b) 0.01 to 1.0% (w/w) of (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;

to an ophthalmologically acceptable carrier, optionally containing nontoxic auxiliary substances.

Hilfsweise verteidigt die Beklagte das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 16 gemäß 1. Hilfsantrag. Gegenüber dem Hauptantrag werden die beanspruchte Verwendung des Medikaments gemäß Patentanspruch 1, die ophthalmologische Formulierung gemäß Patentanspruch 9 und das Verfahren zur Herstellung gemäß Patentanspruch 16 anhand des Merkmals „wherein the medicament takes the form of a single solution having a pH of 5.5 - 6.0“ zusätzlich charakterisiert. Das Verfahren gemäß Patentanspruch 16 unterscheidet sich vom Herstellungsverfahren gemäß Patentanspruch 16 nach Hauptantrag ferner darin, dass die Substanzen a) und b) zusammen mit den Hilfsstoffen und gegebenenfalls dem Träger in Wasser suspendiert oder gelöst werden.

Weiter hilfsweise verteidigt die Beklagte das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 10 gemäß 2. Hilfsantrag. Gegenüber dem 1. Hilfsantrag sind die in den nebengeordneten Patentansprüchen 1, 6 und 10 für die Komponenten (a) und (b)

angegebenen Mengen auf „about 2,0% (w/w)“ für die Komponente (a) und „about 0,5% (w/w)“ für die Komponente (b) beschränkt.

Weiter hilfsweise verteidigt die sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 16 gemäß 3. Hilfsantrag. Gegenüber dem 1. Hilfsantrag sind die Verwendung des Medikaments gemäß Patentanspruch 1 und das ophthalmologische Mittel gemäß Patentanspruch 9 nur noch zur Anwendung an einem „human patient“ vorgesehen.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 16 gemäß 4. Hilfsantrag. Danach sind das im Patentanspruch 1 angegebene Medikament bzw. die in den nebengeordneten Patentansprüchen 9 und 16 angegebenen ophthalmologischen Formulierungen im Unterschied zu den nebengeordneten Patentansprüchen 1, 9 und 16 gemäß 1. Hilfsantrag durch den pH-Bereich „5.5 to less than 6.0“ gekennzeichnet.

Bezüglich der jeweils rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 8, 10 bis 15 und 17 gemäß Hauptantrag bzw. 2 bis 8, 10 bis 15 gemäß 1., 3 und 4. Hilfsantrag sowie 2 bis 5 und 7 bis 9 gemäß 2. Hilfsantrag wird auf die Akten verwiesen.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen und ist der Auffassung, das Streitpatent sei gegenüber dem entgegengehaltenen Stand der Technik patentfähig und der beanspruchte Gegenstand auch ausführbar. Die behauptete unzulässige Erweiterung liege ebenfalls nicht vor.

Zur Begründung ihres Vorbringens verweist sie auf folgende Druckschriften:

- A1 bis A4 Schriftwechsel betreffend das Beschränkungsverfahren vor dem Deutschen Patent- und Markenamt
- A5 EP 0 509 752 A5
- A8 US 4 863 922

- A9 Eidesstattliche Erklärung von Nigel Spencer, British Library, vom 29. Mai 2009 (= A20), mit 3 Seiten Kopien umfassend K7a, Seiten i und 989 aus dem Tagungsband
- A10 Recherche-Bericht aus dem Erteilungsverfahren des Streitpatentes vor dem Europäischen Patentamt
- A11 McMahon, Ch.G. and Laibovitz, R., ARVO-Konferenztagungsband; Investigative Ophthalmology and Visual Science, Annual Meeting Abstract Issue, 1991, 32, S. 989, Abstract 1576 – 10:00
- A12 Privatgutachten von Herrn Dr. Michael F. Sugrue aus dem parallelen britischen Nichtigkeitsverfahren vom 4. September 2009
- A13 Kyyrönen, K. und Urtti, A., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1990, 79, S. 688 bis 691
- A14 Urteil des High Court of Justice vom 20. November 2009, Case No.: HC08C002364
- A15 Entscheidung im israelischen Einspruchsverfahren vom 4. Mai 2005
- A16 Schreiben von Dipl.-Bibl. J. Lau-Wessel und FAMI M.-H. Yonus-Schmitz von der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin an die Kanzlei der Beklagten vom 1. Dezember 2010
- A23 "Ocular Therapeutics and Drug Delivery: A multi-disciplinary approach" Ed.: Indra Reddy, Ph.D., Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster Basel, S. 3 bis 29
- A24 Clinical Trial Data: Patients With IOP >22 mm Hg on Timolol Monotherapy

Darüber hinaus bestreitet die Beklagte die Vorveröffentlichung der beiden als Entgegenhaltungen K7 (= Nardin, G. et al., Investigative Ophthalmology and Visual Science, 1991, 32, S. 989, Abstract 1579 - 10:45) und K11b Anlage 1 (Tagungsprogramm der 88. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vom 23. bis 26. September 1990 in Baden-Baden, S. 220, Abstract V 217, Autoren Pfeiffer, N. et al.) eingeführten Druckschriften und bietet hierzu gegenbeweislich Zeugenbeweis an.

Mit Beschluss vom 8. Dezember 2010 wurden die Nichtigkeitsklagen 3 Ni 21/09 (EU), 3 Ni 23/10 (EU) und 3 Ni 37/10 (EU) miteinander verbunden.

Der Senat hat gemäß Beweisbeschluss vom 15. Juli 2011 Beweis erhoben durch uneidliche Vernehmung der Zeugin M.... Insoweit wird auf das Sitzungsprotokoll vom 13. Oktober 2011 verwiesen und auf den Inhalt der Gerichtsakten Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

Die Klagen, mit der die in Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1, 2 und 3 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. a, b und c EPÜ i. V. m. Art. 54 Abs. 1, 2 und Art. 56 EPÜ vorgesehenen Nichtigkeitsgründe der mangelnden Patentfähigkeit, der fehlenden Ausführbarkeit und der unzulässigen Erweiterung geltend gemacht werden, sind zulässig und begründet.

I.

1. Das Streitpatent betrifft eine ophthalmische Formulierung, enthaltend den topischen Carboanhydrasehemmer (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid (= Dorzolamid) oder ein ophthalmologisch annehmbares Salz davon und den β -adrenergen Antagonisten (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol (= Timolol) oder ein ophthalmologisch annehmbares Salz davon, deren Verwendung zur Behandlung okulärer Hypertension sowie ein Verfahren zur Herstellung der Formulierung (vgl. Streitpatentschrift K1 S. 2 Abs. [0001] bis [0003] sowie Patentansprüche 1, 9 und 16 in der mit Beschluss des Deutschen Patent- und Markenamtes vom 19. November 2009 (= A4) beschränkten Fassung).

2. Ein erhöhter Augeninnendruck, stellt - wie in der Streitpatentschrift einleitend ausgeführt wird - die früheste Phase in der Entwicklung eines Glaukoms, des grünen Stars, dar. Führen könne diese Erkrankung zu einer Schädigung des Papilla

nervi optici, des Sehnerves, die mit der Gefahr des irreversiblen Verlustes der Sehfunktion verbunden sei. Ohne Behandlung könne ein Glaukom daher zum Erblinden führen. Zur Behandlung des Glaukoms hätten sich jedoch – den Angaben in der Streitpatentschrift weiter folgend - viele verwendete Arzneistoffe als nicht vollkommen zufrieden stellend erwiesen. So träten z. B. bei der Behandlung mit Pilocarpin unerwünschte lokale Effekte auf. Von Klinikern seien ferner viele β -adrenergische Antagonisten als wirksam den Augeninnendruck verringernd erkannt worden. In diesem Rahmen habe sich Timolol (= (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol) als allen überlegen gezeigt. Es besitze im Gegensatz zu einer Reihe anderer β -adrenergischer Antagonisten keine lokalanästhetischen Eigenschaften und weise eine lange Wirkungsdauer auf. Auch sei selbst bei einer dauerhaften Verabreichung erhöhter Dosierungen von Timolol nur ein minimaler Wirkungsverlust zu beobachten. Es gebe jedoch Patienten, bei denen eine Behandlung mit β -adrenergen Wirkstoffen unwirksam oder nur unzureichend wirksam sei.

Eine weitere Wirkstoffgruppe, die sich zur Behandlung der okulären Hypertonie bzw. des Glaukoms als geeignet erwiesen habe, seien die Carboanhydrasehemmer. Ihre Verabreichung erfolge allerdings auf systemischem Wege, weshalb mit der Verabreichung dieser Wirkstoffe der Nachteil verbunden sei, dass das Enzym Carboanhydrase im gesamten Körper inhibiert werde. Ihre Gabe werde aus diesem Grunde nur für den Fall einer akuten hochgradigen Erhöhung des Augeninnendruckes oder dann, wenn kein anderes Mittel wirke, als gerechtfertigt erachtet. Der Fachwelt sei - wie in der Streitpatentschrift ferner dargelegt wird - nicht nur die Verwendung von oralen Carboanhydrasehemmern in Kombination mit dem topischen β -adrenergen Antagonisten Timolol bekannt gewesen, sondern auch, dass solche Kombinationen zu einer Senkung des Augeninnendruckes führten, die stärker sei, als sie jeweils mit den einzelnen Wirkstoffen gemessen werde. Die Akzeptanz der Patienten für eine gleichzeitigen Verabreichung von sowohl einem oralen als auch einem topischen Medikament sei jedoch nur gering. Zudem führe die systemische Gabe des Carboanhydrasehemmers aufgrund der Hemmung der Carboanhydrase im gesamten Körper zu einer Störung des Stoffwechsels. In

Fachkreisen bestehe auf Grund dieser Nachteile daher das Bedürfnis für direkt am Auge anwendbare Carboanhydrasehemmer. Topisch applizierbare Substanzen dieser Wirkstoffgruppe hätten sich - den Ausführungen in der Streitpatentschrift weiter folgend - zum maßgeblichen Zeitpunkt aber noch in der Entwicklungsphase befunden, zudem erforderten diese zur Aufrechterhaltung der Wirkung eine dreimal tägliche Gabe. Bereits in diesem Zusammenhang vorgeschlagen worden sei zum Prioritätstag in der US-Patentschrift 4 863 922 des weiteren die streitpatentgemäß genannte Arzneistoffkombination. Angaben hinsichtlich der genauen Formulierung der relativen Wirkstoffkombination, mit der eine wirksame Senkung des Augeninnendruckes erzielt werden könne, seien dort jedoch nicht gemacht.

Bezugnehmend auf beide Wirkstoffgruppen wird einleitend im Streitpatent des weiteren darauf verwiesen, dass auch für solche Patientengruppen das Bedürfnis für eine verbesserte Therapie bestehe, in denen gegenüber einem oder beiden der streitpatentgemäß genannten Arzneistoffe unerwünschte Wirkungen zu beobachten seien.

(vgl. deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift K3 S. 1 Z. 30 bis S. 4 Z. 30).

3. Vor diesem Hintergrund liegt dem Streitpatent die objektive technische Aufgabe zugrunde, die Formulierung einer Kombination des Wirkstoffes Timolol mit einem Carboanhydrasehemmer mit hoher Anwendungsakzeptanz zur Behandlung der okulären Hypertonie für Patienten bereitzustellen, die auf β -adrenerge Antagonisten nur unzureichend ansprechen sowie für Patienten, die gegenüber einem der beiden bzw. beiden Wirkstoffen überreagieren (vgl. deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift K3 S. 4 Z. 31 bis S. 5 Z. 10).

4. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 9 des Hauptantrages, durch

1. eine ophthalmologische Formulierung
2. zur Behandlung einer okulären Hypertension oder eines Glaukoms
 - a) bei einer Patientengruppe, deren Mitglieder auf β -adrenergische Antagonisten unzureichend ansprechen,
3. die folgende Komponenten enthält:
 - a) 0,05 bis 5% (Gew./Gew.) (S,S)-(-)-5,6-Dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid-7,7-dioxid oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon,
 - b) 0,01 bis 1,0% (Gew./Gew.) (S)-(-)-1-(tert.-Butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol oder eines ophthalmologisch annehmbaren Salzes davon und
 - c) einen ophthalmologisch annehmbaren Träger,
4. wobei die Formulierung die Form einer Lösung einnimmt.

Gelöst wird diese Aufgabe im weiteren gemäß geltendem Patentanspruch 1 durch die Verwendung der im Patentanspruch 9 genannten Kombination der Wirkstoffe a) und b) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von okulärer Hypertension oder Glaukom bei einem Patienten, der auf β -adrenergische Antagonisten unzureichend anspricht.

Die Aufgabe wird ferner gemäß Patentanspruch 16 durch ein Verfahren zur Herstellung einer ophthalmologischen Formulierung gemäß gelöst.

5. Bei der Beurteilung der Patentfähigkeit ist als Fachmann auf ein Team abzustellen, das sich jedenfalls aus einem Pharmakologen und einem Mediziner, die beide auf die Behandlung von Augenerkrankungen spezialisiert sind, und einem Galeniker, mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Entwicklung von Ophthalmologika zusammensetzt (vgl. BGH GRUR 2010, 607, 611, Tz. 70 - Fett-

säurezusammensetzung; GRUR 2010, 123, 125, Tz. 27 - Escitalopram; BGH GRUR 2007, 404, 406, Tz. 26 - Carvedilol II).

II.

Die Patentansprüche 1 bis 17 gemäß Hauptantrag erweisen sich mangels Patentfähigkeit als nicht bestandsfähig.

1. Es ist nicht entscheidungserheblich, inwiefern die von Seiten der Klägerinnen geltend gemachten Bedenken gegen die formale Zulässigkeit des erteilten Patentanspruches 16 begründet sind. Es kann im Ergebnis auch dahin gestellt bleiben, inwiefern die beanspruchte ophthalmologische Formulierung gemäß Patentanspruch 9 gegenüber den in der europäischen Offenlegungsschrift 0 296 879 A1 (= K6) beschriebenen Zubereitungen tatsächlich noch neu ist. Sowohl die ophthalmologische Formulierung gemäß Patentanspruch 9 als auch die gemäß Patentanspruch 1 beanspruchte Verwendung dieser Zubereitung und das gemäß Patentanspruch 16 beanspruchte Verfahren zu deren Herstellung fallen der Nichtigkeit anheim, weil ihre Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

2. Die Bereitstellung der mit den Patentansprüchen 1, 9 und 16 angegebenen Gegenstände war dem Fachmann am Prioritätstag des Streitpatentes im Hinblick auf die europäische Patentanmeldung EP 0 296 879 A1 (= K6) und dem im ARVO-Konferenztagungsband, Annual Meeting Abstract Issue, 1991, veröffentlichten Abstract 1579 der Autoren Nardin, G. et al. (= K7) nahegelegt gewesen.

2.1. Die von der Beklagten bestrittene Vorveröffentlichung der als Entgegenhaltung K7 in das Nichtigkeitsverfahren eingeführten Druckschrift „Nardin, et al. – „ACTIVITY OF THE TOPICAL CAI MK-507 BID WHEN ADDED TO TIMOLOL BID“ steht für den Senat außer Zweifel. Dieses Abstract gehört zum Stand der Technik, da es bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents der Öffentlichkeit zugänglich gewesen ist.

Nachdem von den Klägerinnen zur Vorveröffentlichung des Abstracts K7 der Autoren Nardin, G. et al. zunächst die Dokumente K31 bis K36 eingereicht wurden, hat die Beklagte im ersten Termin zur mündlichen Verhandlung am 7. Juni 2011 die gegenbeweisliche Vernehmung derjenigen Personen beantragt, von denen die K31 bis K36 ausgestellt wurden. Die Klägerinnen haben daraufhin im weiteren Verfahrensverlauf zusätzliche Belege für die Vorveröffentlichung des Abstracts K7 eingereicht, darunter als K 7c eine schriftliche Erklärung des Library Assistant der New York Academy of Medicine (NYAM), Herrn Walter Linton. Darin wird unter Bezugnahme auf eine Kopie des Titelblatts des ARVO-Konferenztagungsbandes, Annual Meeting Abstract Issue, 1991 (im Folgenden: ARVO-Tagungsband) mit dem Eingangsstempel 25. März 1991 bestätigt, dass der ARVO-Tagungsband in der Bibliothek der NYAM an diesem Tag registriert wurde und höchstwahrscheinlich bereits ab diesem Datum oder innerhalb von drei bis vier Tagen danach für die Öffentlichkeit einsehbar war.

Als K7d wurde zudem ein Schreiben der National Library of Medicine (NLM), in Bethesda, Maryland, vom 13. Juni 2011, vorgelegt. Darin bestätigt die Leiterin der Public Services Division der NLM, Frau Martha Fishel, unter Bezugnahme auf beigefügte Kopien der Titelseite des ARVO-Tagungsbandes, des Inhaltsverzeichnis sowie des Abstracts K7, dass die fragliche Publikation gemäß dem auf der Titelseite aufgedruckten Eingangsstempel, am 27. März 1991 in den Bibliotheksbestand der NLM aufgenommen wurde.

Weiter wurden von den Klägerinnen als K35, K36, K7c, K7e, K7f und K7 h Kopien der Titelseite des ARVO-Tagungsbandes eingereicht, die jeweils den Eingangsstempel einer Bibliothek aufweisen. Konkret handelt es sich dabei um die Bibliotheken der University of Arkansas (K35, Eingangsstempel vom 27. März 1991) und der University of South Florida (K36, Eingangsstempel vom 25. März 1991) sowie um die United States Library of Congress (K7e, Eingangsstempel vom 3. April 1991), die kanadische Nationalbibliothek, Canadian Institute for S.T.I. NRCC (K7f, Eingangsstempel vom 3. April 1991) und die Bibliothek des New England College of Optometry (K7h, Eingangsstempel vom 25. März 1991). Zu-

dem wurde als K37 ein Auszug der Online-Literaturdatenbank biomedizinischer Zeitschriften „Med-Line“ vorgelegt, nach welcher der ARVO-Tagungsband dort am 15. April 1991 in die Datenbank aufgenommen wurde.

Der Senat hat in der mündlichen Verhandlung darauf hingewiesen, dass sich die Reichweite der von der Beklagten angebotenen Gegenbeweise auf die darauf bezogenen Dokumente K31 bis K34 beschränkt und sich damit auf Frage der Veröffentlichung an anderer Stelle erstreckt. Hinsichtlich der sonstigen von den Klägerinnen vorgelegten Nachweise ist kein Gegenbeweis angetreten worden. Bei dieser Sachlage konnte auf die Durchführung der beantragten Beweisaufnahme wegen Unerheblichkeit der von der Beklagten unter Gegenbeweis gestellten Tatsachen verzichtet werden, da sich die Vorveröffentlichung des in Rede stehenden Abstracts zur Überzeugung des Senats bereits auf die weiteren, gegenüber den von der Beklagten gegenbeweislich angegriffenen Nachweise K31 bis K34 unabhängigen Dokumente stützen lässt. In der maßgeblichen Gesamtwürdigung aller vorliegenden Beweisanzeichen belegen diese Dokumente urkundlich, dass der ARVO-Tagungsband mit dem Abstract K7 bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents in den Bestand mehrerer bedeutender Bibliotheken aufgenommen worden ist und so der interessierten Fachöffentlichkeit zugänglich war. Konkrete Umstände, die eine Zugänglichkeit des Tagungsbandes an diesen Orten in Frage stellen könnten, sind soweit weder vorgetragen noch ersichtlich.

2.2. Vorliegend ist der Fachmann, der auf der Suche nach einer Therapiemöglichkeit für Patienten ist, die auf den zur Behandlung eines erhöhtem Augeninnendruckes als vorteilhaft erkannten β -adrenergen Antagonisten Timolol (vgl. Streitpatentschrift K3 S. 2 Abs. 3) nur unzureichend ansprechen (vgl. geltenden Patentanspruch 9 i. V. m. Streitpatentschrift K3 S. 2 Z. 12 bis 16, S. 4 Z. 31 bis S. 5 Z. 4), und dem es - wie einleitend in der Streitpatentschrift im Zusammenhang mit druckschriftlichem Stand der Technik ausgeführt wird - gleichzeitig bereits bekannt ist, dass die Wirkung von Timolol im Zuge einer kombinierten Gabe mit oralen Carboanhydrasehemmern vervielfältigt werden kann (vgl. Streitpatentschrift K3 S. 4 Z. 7 bis 11), vor die Aufgabe gestellt, für diese Patientengruppe die Formulie-

nung einer Kombination des Wirkstoffes Timolol mit einem Carboanhydrasehemmer mit hoher Anwendungsakzeptanz bereitzustellen. Geltender Rechtsprechung folgend, liegt es für den Fachmann, der sich mit dem Problem befasst, eine Zusammensetzung bereitzustellen, die vorteilhafte Wirkungen auf Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen hat, nahe, sich zunächst mit für diese Wirkungen bereits bekannten, aber noch nicht intensiver untersuchten Zusammensetzungen zu befassen (BGH GRUR 2010, 607 Ls., 611 Tz. 70 - Fettsäurezusammensetzung sowie auch BGH Urteil X ZR 58/10 vom 22. November 2011, Ls., Tz. 37, 38 - E-Mail via SMS). Ausgangspunkt zum Auffinden einer Lösung des dem Streitpatent zugrunde liegenden Problems stellt daher die, in Gestalt des parallelen US-Patents 4 863 922 bereits im Streitpatent zitierte (vgl. K3 S. 4 Z. 27 bis 30), europäische Offenlegungsschrift K6 dar. Das Dokument betrifft die Bereitstellung von aromatischen Sulfonamiden, die als topisch wirksame Carboanhydrasehemmer zur Behandlung eines erhöhten Augeninnendruckes geeignet sind, sowie diese Wirkstoffe enthaltende ophthalmologische Formulierungen (vgl. Patentansprüche 1, 8 und 9 i. V. m. Beschreibung S. 2 Z. 4 bis 21 und Z. 49/50). Unter diesen Verbindungen hervorgehoben und als bevorzugt bezeichnet werden die cis- und trans-Enantiomeren sowie laevo- und dextro-Enantiomeren der Diastereomeren von 5,6-Dihydro-4-ethylaminol-6-methyl-4H-thieno[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxid. In diesem Zusammenhang wird sodann auch die Herstellung des laevo-Enantiomeren des trans-Isomeren explizit angegeben, bei dem es sich um Dorzolamid handelt (vgl. Patentansprüche 5 und 6, Beschreibung S. 5 Z. 23/24 i. V. m. S. 5 Z. 29 bis S. 6 Z. 1 und S. 40 Z. 41 bis 57 sowie Schriftsatz der Streitpatentinhaberin vom 23. April 2010 S. 8 Tz. 7.1.1). Als zur Anwendung am Auge geeignete Formulierung wird im weiteren die topisch applizierbare Lösung der dort im Patentanspruch 1 genannten Wirkstoffe beschrieben, wobei die in der Druckschrift K6 genannten Formulierungen als Arzneimittel, d. h. als Wirkstoff, die substituierten aromatischen Sulfonamide alleine oder auch in Kombination mit einem β -adrenergen Antagonisten wie Timololmaleat enthalten können (vgl. S. 10 Z. 48 bis 52 sowie S. 10 Z. 56 bis S. 11 Z. 1). Hinsichtlich des Wirkstoffgehaltes der in der europäischen Patentanmeldung K6 zur Behandlung eines Glaucoms oder anderer Zustände eines erhöhten Augeninnendruckes insbesondere geeigneten to-

pisch am Auge anzuwendenden Formulierungen wird ferner ein Bereich von etwa 0,1 bis 15 Gew.-% genannt. Besteht der Wirkstoffanteil in diesen Formulierungen aus der Kombination zweier Arzneistoffe, so ist jeder von diesen in ungefähr gleichen Mengen enthalten (vgl. S. 10 Z. 52 bis 56 sowie S. 11 Z. 1/2).

Dem Fachmann war zum maßgeblichen Zeitpunkt darüber hinaus aus dem auf die Autoren Nardin, G. et al. zurückgehenden Abstract K7 bekannt, dass die Verabreichung einer 2% Dorzolamid - dort bezeichnet als topisch applizierbarer Carboanhydrasehemmer MK-507 - enthaltenden Zubereitung in einem 10-minütigem Abstand zur Gabe einer 0,5% Timolol enthaltenden Formulierung mit einem statistisch signifikanten additiven Effekt verbunden ist (vgl. K7 - 1579 - 10:45 i. V. m. K9 S. 350 li. Sp. sowie Schriftsatz der Streitpatentinhaberin vom 23. April 2010 S. 2 Tz. 4).

Ausgehend von dieser zum Prioritätstag des Streitpatentes gegebenen Sachlage war es naheliegend, zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe Dorzolamid zusammen mit Timololmaleat in einer Lösung zur topischen Anwendung am Auge bereitzustellen. Diese Wirkstoffkombination für den Fall in Erwägung zu ziehen, ein Patient reagiert nur unzureichend auf den β -adrenergischen Antagonisten Timolol, bot sich dem Fachmann nämlich unmittelbar an, nachdem gemäß den im Abstract K7 beschriebenen Versuchsergebnissen die kombinierte Gabe von Dorzolamid mit Timolol zu einer stärkeren Absenkung eines erhöhten Augeninnendruckes führt, als die Gabe von Timolol alleine. Diese beiden Arzneistoffe sodann gemeinsam formuliert in einer Lösung bereitzustellen, um so die Patientencompliance gegenüber einem getrennten Verabreichungsmodus zu erhöhen, lag für den Fachmann gleichfalls auf der Hand. Dazu musste er nämlich lediglich der Lehre der europäischen Offenlegungsschrift K6 folgen, die beide Wirkstoffe explizit nennt und bereits vorschlägt, die in diesem Dokument genannten Carboanhydrasehemmer für die topische Anwendung am Auge alleine oder auch zusammen mit Timololmaleat in einer Lösung zu formulieren (vgl. S. 10 Z. 48 bis 52 i. V. m. Z. 56 bis S. 11 Z. 1). Eine bessere Handhabbarkeit für den Patienten und eine daraus resultierende bessere Therapietreue konnte der Fachmann in

Verbindung mit dieser in der Druckschrift K6 vorgeschlagenen Coformulierung der Wirkstoffe in einer einzigen Lösung von vornherein erwarten. Zur Überprüfung, inwiefern diese ophthalmologische Formulierung tatsächlich auch zu den gewünschten pharmakologischen Ergebnissen führt, bedurfte es in der Folge sodann lediglich eigener Versuche, die der Routinetätigkeit zuzurechnen sind und deren Anlegung kein erfinderisches Zutun erfordern.

Auch mit der Festlegung der im Patentanspruch 9 für die Wirkstoffe (a) und (b) angegebenen Mengenbereiche sind keine Überlegungen erfinderischer Art verbunden. Zur Ermittlung der für die angestrebte Wirkung erforderlichen Mengen konnte sich der Fachmann nämlich an den Angaben in der Druckschrift K7 orientieren, wonach sich Formulierungen mit einem Gehalt von 2% Dorzolamid und 0,5% Timolol als geeignet zur Erzielung des gewünschten Effektes erwiesen haben. Davon ausgehend anhand von Dosisfindungsstudien die Grenzwerte für jenen Konzentrationsbereich aufzufinden, in dem die angestrebte Wirkung beobachtet werden kann, bedarf gleichfalls keiner erfinderischen Tätigkeit. Vielmehr zählen solche Versuche ebenso zur Routinetätigkeit des Fachmannes.

Zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage kann das Argument der Streitpatentinhaberin führen, der Fachmann sei davon abgehalten gewesen, die streitpatentgemäß genannte Wirkstoffkombination in Form einer einzigen Lösung in Betracht zu ziehen, da diese Wirkstoffe unterschiedlich oft verabreicht werden müssten. So erfordere Dorzolamid - wie auch aus K12 und K15 zu ersehen sei - eine dreimalige Gabe pro Tag, während Timolol nur zweimal pro Tag gegeben werden müsse. Dieses trifft jedoch nur für den Fall der Monotherapie zu. Wird Dorzolamid kombiniert mit Timolol verabreicht, so reduziert sich - wie der Fachmann aus dem Abstract K7 weiß - die erforderliche Anwendungshäufigkeit auch für den Carboanhydrasehemmer auf eine zweimalige Gabe pro Tag.

Auch der Vortrag der Streitpatentinhaberin, der Fachmann sei davon abgehalten gewesen, die Formulierung einer Kombination der in Rede stehenden Arzneistoffe in einer einzigen Lösung ins Auge zu fassen, weil die Verabreichung von Timolol

und topisch anwendbarer Carboanhydrasehemmer - wie die Dokumente K7 und K11 b Anlage 1 bzw. die Veröffentlichung A 13 zeigten - üblicherweise stets zeitversetzt erfolge, kann den Senat nicht überzeugen. Begründet sei dies - wie aus dem Dokument A11 ersichtlich sei - mit der Gefahr eines mit der Erhöhung der Wirkstoffkonzentration einhergehenden verstärkten Tränenflusses und damit verbunden mit einer unerwünschten Ausspülung des Wirkstoffes. Dieses Argument kann nicht greifen, weil die mit dem Abstract A11 veröffentlichten Versuchsergebnisse nur den Effekt auf den Tränenfluss betreffen, der auf eine Konzentrationserhöhung von Dorzolamid von 2% auf 3% bei gleichzeitiger pH-Erniedrigung von 6,0 auf 5,5 zurückgeht. Es gibt aber keine Hinweise dahingehend, wie sich der Tränenfluss im Zusammenhang mit der Applikation einer Wirkstoffkombination, wie sie im Abstract K7 auch mengenmäßig beschrieben wird, bei einem als vorteilhaft erkannten pH-Wert verändern könnte. Hinsichtlich des Verweises auf die Dokumente K7, K11b Anlage 1 und A13 geht die Argumentation gleichfalls ins Leere. Diese betreffen nämlich sämtlich Studien zu Arzneimittelwirkungen an sich, nicht aber die Dauerbehandlung von Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck in der Praxis. Ferner erfordert die Coformulierung zweier Wirkstoffe, die üblicherweise mit einer Volumenreduzierung im Vergleich zur Summe der Volumina der zugrunde liegenden Einzelformulierungen verbunden ist, einen galenischen Aufwand. Dieser ist erst dann gerechtfertigt, wenn anhand von Studien die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlichen Parameter ermittelt worden sind. Bei Versuchen, wie sie in den Veröffentlichungen K7, K11b bzw. A13 beschrieben werden, handelt es sich jedoch um orientierende Untersuchungen zum Ausmaß der Wirksamkeit einer kombinierten Verabreichung der dort angegebenen Wirkstoffe bzw. zu den gegebenenfalls im Rahmen dessen auftretenden Wechselwirkungen. Bereits vor Erhalt solcher Ergebnisse eine fertige Formulierung zu entwickeln, ist nicht nur unwirtschaftlich, sie verbietet sich sogar aufgrund des nicht vorhersehbaren Ausgangs der Versuche. Werden einzeln formulierte, hier in Lösung vorliegende topisch applizierbare Ophthalmologika aber im Rahmen einer Studie zu ihrer Kombinierbarkeit untersucht, so müssen sie mit einem geringen zeitlichen Abstand gegeben werden, weil in diesem Fall tatsächlich damit gerechnet werden muss, dass das Auge die mit zwei getrennten Formulierungen gegebene, zumin-

dest doppelte Flüssigkeitsmenge nicht aufnehmen kann und somit die Gefahr besteht, dass die Wirkstoffe wieder ausgespült werden. Der in den zitierten Veröffentlichungen beschriebene 10-minütige bzw. 5-minütige Abstand ist daher einer gemeinsamen Verabreichung gleichzusetzen und impliziert, nachdem keine diesbezüglichen Hinweise gegeben werden, nicht die Information für den Fachmann, eine gemeinsame Applikation der Wirkstoffe verbiete sich. Bestätigt wird diese Auffassung durch die im Streitpatent mit dem Beispiel 3 angegebenen Studien, die identisch mit den im Abstract K7 sind. Hier hat die Streitpatentinhaberin ebenfalls mit einer getrennten Gabe der Wirkstoffe in einem 10-minütigem Abstand die Wirkung für die von ihr beanspruchte Formulierung der Wirkstoffe in einer einzigen Lösung nachgewiesen.

Der Gegenstand des geltenden Patentanspruches 9 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht bestandsfähig.

2.3. Der nebengeordnete Patentanspruch 1 betrifft die Verwendung einer Zubereitung wie sie mit Patentanspruch 9 angegeben wird, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer okulären Hypertension oder eines Glaukoms bei einem Patienten, der auf β -adrenerge Antagonisten unzureichend anspricht.

Damit betrifft dieser Patentanspruch keinen anderen Sachverhalt, als er mit dem geltenden Patentanspruch 9 vorliegt, weshalb die zum Patentanspruch 9 dargelegten Gründe hier ebenfalls vollumfänglich gelten. Auch der Gegenstand des Patentanspruches 1 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht rechtsbeständig.

2.4. Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in den Gegenständen der Patentansprüche 1 und 9 jeweils nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 8 sowie 10 bis 15 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Diese Patentansprüche, deren selbständiger erfinderischer Gehalt von den Klägerinnen unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt wurde, fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

2.5. Die ein Verfahren zur Herstellung einer ophthalmologischen Formulierung betreffenden Patentansprüche 16 und 17 gemäß Hauptantrag sind gleichfalls aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit nicht bestandsfähig.

Bei der mit dem nebengeordneten Patentanspruch 16 angegebenen Maßnahme, die die Zugabe der in Rede stehenden Wirkstoffe Dorzolamid und Timolol zu einem ophthalmologisch annehmbaren Träger betrifft, handelt es sich um eine dem Fachmann selbstverständliche Vorgehensweise, die nicht über die allgemeine Beschreibung solcher Formulierungen hinausgeht (vgl. K6 S. 10 Z. 52 bis S. 11 Z. 2).

Auch die im - dem Patentanspruch 16 nachgeordneten - Patentanspruch 17 darüber hinaus gehende Maßnahme, durch Zugabe eines geeigneten Reagens den pH-Wert der Zusammensetzung auf einen Wert von 5,5 bis 6,0 einzustellen, vermag die Patentfähigkeit des beanspruchten Verfahrens nicht zu begründen.

Eine wesentliche Maßnahme bei der Formulierung von Augentropfen ist die Einstellung des pH-Bereiches. Während die Tränenflüssigkeit einen pH-Wert von ca. 7,4 aufweist, weichen Lösungen von für die Applikation am Auge vorgesehenen Arzneistoffen sehr häufig davon ab. Daher besteht eine der Aufgaben des Galenikers bei der Zubereitung von Augentropfen darin, einen annehmbaren pH-Wert aufzufinden, der den Anforderungen an die Verträglichkeit, die Wirkstoffstabilität und die Wirksamkeit genügt und dabei innerhalb des noch als akzeptabel erachteten pH-Bereiches von 5,5 bis 11,4 liegt. Der sich in diesem Zusammenhang als der günstigste erweisende Wert wird als euhydrischer pH-Wert bezeichnet (vgl. K14 S. 419/420 „20.2.16. Pufferung“). Vorliegend hatte der Fachmann den für alle diese Faktoren günstigsten Wert für eine die zwei Wirkstoffe Dorzolamid und Timolol enthaltende Lösung zu finden. Zur Anlegung der dazu erforderlichen Versuche waren ihm die pH-Werte 6,0 bzw. 6,8 vorgegeben, die üblicherweise Dorzolamid bzw. Timolol enthaltende, topisch applizierbare, ophthalmische Zubereitungen aufweisen (vgl. K12 S. 309 li. Sp. Abs. 3 sowie mündlicher Vortrag bzw. Schriftsatz der Beklagten vom 23. April 2010 S. 22 Tz. 8.5). Auf dieser Grundlage bedurfte es daher lediglich der Durchführung einer überschaubaren orientierenden

Versuchsreihe, anhand derer der Fachmann den für seine Zielsetzung annehmbarsten Kompromiss zwischen den für ihn wesentlichen Faktoren auffinden konnte, d. h. den für beide Substanzen unter Einbeziehung der vorgegebenen Stabilitäts- und Verträglichkeitskriterien bestmöglichen gemeinsamen pH-Bereich, um mit der ins Auge gefassten Kombination die gewünschte Wirkung zu erzielen. Die Anlegung solcher Versuche stellt für einen Galeniker jedoch eine Routinetätigkeit dar (vgl. auch K19 S. 1338 li. Sp. le. Abs. bis re. Sp. Abs. 2). Auch in der Streitpatentschrift selbst ist insoweit nichts darüber Hinausgehendes offenbart.

Dem Argument der Beklagten unter Verweis auf die Dokumente A13, K18 und K20, der Fachmann sei aufgrund der unterschiedlichen jeweils als günstig ermittelten pH-Werte für Dorzolamid und Timolol davon abgehalten gewesen, beide Wirkstoffe in einer Formulierung bereitzustellen, weil er davon ausgehen musste, dass in diesem Fall weder die Wirkstoffstabilität noch eine ausreichende Wirkstoffabsorption gewährleistet seien, kann sich der Senat nicht anschließen. Bei der gemäß der Veröffentlichung A13 untersuchten Wirkstoffkombination handelt es sich mit Epinephrin um einen hinsichtlich seiner Struktur und somit seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften nicht mit Dorzolamid vergleichbaren Wirkstoff. Auch beschäftigt sich dieses Dokument lediglich damit, inwiefern eine Vorbehandlung mit Epinephrin auch i. V. m. unterschiedlichen pH-Werten die Aufnahme von Timolol beeinflusst (vgl. S. 688 „Abstract“ und S. 691 li. Sp. Abs. 2). Selbst wenn der Fachmann anhand der im Dokument A13 veröffentlichten Daten ersehen kann, dass die Wirkstoffaufnahme mit sinkendem pH-Wert abnimmt (vgl. S. 689 re. Sp. Abs. 2 bis S. 690 re. Sp. Abs. 1 sowie S. 690 Tabelle I und II), so geben ihm diese Daten doch keine Hinweise dahingehend, inwiefern sich eine gegenüber handelsüblichen Timolol-Lösungen gegebenenfalls erforderliche pH-Wert-Absenkung im Falle einer Coformulierung mit Dorzolamid auswirken wird. Unabhängig davon waren ihm zum maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Maßnahmen bekannt, die er ergreifen konnte, um diesem Problem zu begegnen. So ist es ihm auch am Prioritätstag bekannt gewesen, dass er mit Hilfe von Verdickungsmitteln eine höhere Kontaktzeit des Wirkstoffes erzielen kann (vgl. z. B. K14 S. 420 le. Abs.), womit der mit der pH-Erniedrigung einhergehenden Verringe-

nung der Absorbierbarkeit von Timolol entgegengewirkt werden kann. Auch die Verweisung auf die mit der europäischen Patentanmeldung K20 und dem kommerziell erhältlichen Produkt „Timpilo“ gemäß der Entgegenhaltung K18 angegebene Wirkstoffkombination, deren Komponenten erst unmittelbar vor der Anwendung vermischt werden, vermag die Argumentation der Beklagten nicht zu stützen. Bei dem in diesem Fall eingesetzten Kombinationspartner von Timolol handelt es sich um Pilocarpin, einem Wirkstoff, der nur in saurer Lösung stabil ist. Die Vorgabe, die Wirkstoffe erst unmittelbar vor der Anwendung zu mischen, stellt eine Maßnahme dar, der Hydrolyse dieses Wirkstoffes in einer Lösung, die von vornherein einen gebrauchsfertigen pH-Wert aufweist, vorzubeugen (vgl. K18 S. 65 li. Sp. „Gebrauchsanweisung“ sowie K 20 S. 2 Z. 5 bis 11 und Z. 29 bis 35). Dieser Fall ist daher ebenfalls nicht mit der vorliegend zum Einsatz kommenden Wirkstoffkombination vergleichbar, denn - wie ebenfalls vorstehend dargelegt - wird Dorzolamid üblicherweise in Lösungen mit einem pH-Wert von 6,0 verabreicht, Timolol bei einem nur unwesentlich höherem pH-Wert von 6,8. Angesichts dieses geringen Unterschiedes der pH-Werte wird der Fachmann sich daher nicht an der Lehre der Dokumente K18 bzw. K20 orientieren und von vornherein die Möglichkeit der Einstellung eines pH-Bereiches zur Herstellung einer am Auge topisch applizierbaren Lösung mit der angestrebten Wirkung, die beide in Rede stehenden Wirkstoffe enthält, als durchführbar erachten.

3. Ein alternativer Weg zum Auffinden einer Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe stand dem Fachmann zum maßgeblichen Zeitpunkt ferner mit der europäischen Patentanmeldung K6 i. V. m. dem Abstract K11b Anlage 1 und der wissenschaftlichen Veröffentlichung K12 zur Verfügung.

3.1. Auch die Vorveröffentlichung der als Entgegenhaltung K11b Anlage 1 in das Nichtigkeitsverfahren eingeführten Druckschrift „Pfeiffer, N. et al. - Additive Wirkung von Timolol und dem lokalen Carboanhydrasehemmer MK-417“ ist von der Beklagten bestritten worden. Sie ist jedoch ebenfalls - wie sich im folgenden erweist - gemäß Art. 54 Abs. 2 EPÜ als vorveröffentlichter Stand der Technik zu berücksichtigen.

Dass das Abstract K11b Anlage 1 bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents (17. April 1991) der Öffentlichkeit zugänglich gewesen ist, belegt zum einen die als K11b eingereichte Erklärung der Assistentin des Geschäftsführers der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Frau M..., vom 25. März 2010.

Darin wird bestätigt, dass das Abstract der Autoren Pfeiffer, N. et al. als Beitrag V 217 im Tagungsprogramm zur 88. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vom 23. bis 26. September 1990 in Baden-Baden angekündigt und das Tagungsprogramm vor der Tagung an die Mitglieder der DOG, die Mitglieder des BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.) und an die Augenkliniken in der Bundesrepublik Deutschland und der Deutschen Demokratischen Republik versandt wurde. Auf die von der Beklagten gegenbeweislich beantragte Vernehmung der Zeugin M... hin, hat diese im Beweistermin vom 13. Oktober 2011 ihre Angaben bekräftigt. Dabei hat sie glaubhaft ausgesagt, dass sie das Schreiben vom 25. März 2010 auf Grundlage der in der Geschäftsstelle des DOG vorhandenen Unterlagen erstellt habe, da sie im Jahr 1990 noch nicht bei der DOG beschäftigt gewesen sei. Bei den fraglichen Unterlagen habe es sich um das Vorprogramm und um das Hauptprogramm für die Tagung 1990 mit dem darin enthaltenen Abstract K11b Anlage 1 der Autoren Pfeiffer, N. et al. sowie um die Versandaufstellung „Tagungsführer 1990“ gehandelt. Der Versand selbst sei damals von einem externen Dienstleister durchgeführt worden, weshalb sie keine Angaben dazu machen könne, wann genau das Hauptprogramm für die Tagung 1990 verschickt wurde. Die Programme würden aber aus naheliegenden Gründen stets vor Beginn der Tagung verschickt. Ein Fall, in dem ein Programm erst nach der betreffenden Tagung versandt worden wäre, sei ihr nicht bekannt.

Damit steht zur Überzeugung des Senats fest, dass das in Rede stehende Abstract der Autoren Pfeiffer, N. et al. bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents der interessierten Fachöffentlichkeit zugänglich gewesen ist. Für einen gegenteiligen Geschehensablauf fehlt es an jeglichen konkreten Anhaltspunkten, zumal die Zeugin in diesem Zusammenhang hervorgehoben hat, dass es sicher Wellen geschlagen hätte, wenn das betreffende Tagungsprogramm den Teilnehmern nicht vor dem DOG-Kongress im September 1990 übermittelt worden wäre. Dass das

Abstract K11b Anlage 1 zum Stand der Technik gehört, belegt auch eine von den Klägerinnen vorgelegte schriftliche Bestätigung der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED), vom 10. Juni 2011. Danach wurde die Zeitschrift „Zentralblatt Ophthalmologie“, Band 135, Jahr 1991, Heft 2, mit dem auf Seite 155 in der Abteilung „Sitzungsberichte“ unter Nr. 00600 abgedruckten Abstract der Autoren Pfeiffer, N. et al., in der ZB MED am 11. März 1991 registriert und stand dort in der Folgezeit der Öffentlichkeit im Lesesaal zur Verfügung. Auf eine Anfrage des Senats gemäß § 99 PatG, § 273 Abs. 2 Nr. 2 ZPO hin wurden diese Angaben mit amtlicher Auskunft der ZB MED - bei der es sich um eine öffentliche Einrichtung des Landes Nordrhein-Westfalen handelt - vom 11. Oktober 2011 nochmals bestätigt und dabei der erfahrungsgemäß zwischen der Registrierung einer Druckschrift im Bibliotheksbestand und der Zurverfügungstellung im Lesesaal liegende Zeitraum mit zwei Arbeitstagen näher konkretisiert.

Bei dieser Beweislage verbleiben für den Senat keine vernünftigen Zweifel daran, dass das Abstract K11b Anlage 1 vorveröffentlicht und somit als Stand der Technik zu berücksichtigen ist.

3.2. Wie vorstehend unter II.2.2. dargelegt, werden in der europäischen Patentanmeldung K6 Kombinationen von Timololmaleat mit Carboanhydrasehemmern formuliert in einer am Auge topisch applizierbaren Lösung zur Behandlung eines Glaucoms oder eines erhöhten Augeninnendruckes angegeben. Hervorgehoben beschrieben unter diesen Carboanhydrasehemmern wird in dieser Schrift ferner Dorzolamid (vgl. insb. Patentansprüche 5 und 6 i. V. m. Beschreibung S. 10 Z. 48 bis S. 11 Z. 7). Damit war dem Fachmann zum Prioritätstag bereits die Coformulierung der vorliegend in Rede stehenden Wirkstoffe in einer Lösung als ophthalmische Zusammensetzung zur Behandlung der gleichen Grunderkrankung, wie sie auch im Streitpatent genannt wird, bekannt.

Gleichzeitig waren dem Fachmann aus dem Abstract K11b Anlage 1 Untersuchungen zur additiven Wirkung des β -adrenergischen Antagonisten Timolol und dem lokalen Carboanhydrasehemmer MK-417, bei dem es sich um Sezolamid-

hydrochlorid handelt (vgl. K12 S. 308 li. Sp. Z. 1 bis 7) bekannt. Im Rahmen dieser Studien waren die Autoren zu dem Ergebnis gekommen, dass die gemeinsame Gabe dieser Wirkstoffe zu einer stärkeren Senkung des Augeninnendruckes führte, als es Timolol als Monotherapie vermochte. Daraus schlussfolgerten sie, dass die kombinierte Gabe dieser beiden arzneilich wirksamen Substanzen bei Patienten sinnvoll sein könnte, die auf Timolol alleine nur unzureichend reagierten (vgl. K11b Anlage 1 Abs. 2 und 3).

Bei Sezolamid und Dorzolamid handelt es sich nicht nur um strukturverwandte Carboanhydrasehemmer, sondern auch um zwei gleichermaßen als sehr wirksam zur Behandlung eines erhöhten Augeninnendruckes erkannte Wirkstoffe. Allerdings hatte sich im Rahmen vergleichender Untersuchungen gezeigt, dass Dorzolamid gegenüber Sezolamid etwas wirksamer ist und zudem von Patienten etwas besser vertragen worden ist (vgl. K12 S. 308 „Abstract“ i. V. m. K9 S. 350 li. Sp. Strukturdaten, K12 S. 308 re. Sp. Abs. 2, S. 310 li. Sp. Tabelle 1, S. 311 li. Sp. le. vollst. Satz, re. Sp. Abs. 5, S. 312 li. Sp. Abs. 2 und 3).

Auch in Anbetracht dieses Standes der Technik bedurfte es keiner Überlegungen erfinderischer Art, zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe, die im geltenden Patentanspruch 9 genannte Wirkstoffkombination vorzuschlagen. Denn dem Fachmann waren mit Dorzolamid/Timolol und Sezolamid/Timolol nicht nur bereits konkrete Wirkstoff-Kombinationen von Timolol mit einem Carboanhydrasehemmer bekannt. Er bekam mit dem Abstract K11b Anlage 1 zudem die Anregung vermittelt, Patienten, bei denen eine wirksame Senkung des Augeninnendruckes mit Timolol alleine nicht erzielt werden kann, diesen Wirkstoff in Kombination mit einem Carboanhydrasehemmer zu verabreichen. Nachdem der Fachmann darüber hinaus wusste, dass die Fachwelt Dorzolamid zur Behandlung eines erhöhten Augeninnendruckes dem Sezolamid als überlegen erachtete, ist es als nahe liegend anzusehen, von den zwei ihm bereits bekannten Wirkstoffkombinationen auch die Kombination Dorzolamid/Timolol zur Senkung eines erhöhten Augeninnendruckes für die in Rede stehende Patientengruppe ins Auge zu fassen. Dabei aber handelte es sich lediglich um das Ergebnis einer Auswahl aus

zwei nahegelegten Alternativen, die der Fachmann stets zunächst im Hinblick auf seine Zielsetzung untersuchen wird, bevor er weitere Überlegungen anstellt bzw. bevor er andere Wirkstoffe in Erwägung zieht. Zur Überprüfung, inwiefern die im Abstract der Autoren Pfeiffer, N. et al. beschriebene Wirkung auch mit einer Kombination von Timolol mit Dorzolamid erzielt werden könnte bzw. inwiefern es zumindest erfolgversprechend sein könnte, in diese Richtung weiter zu arbeiten, bedurfte es sodann lediglich orientierender Versuche, die der Fachmann angesichts des dargelegten Sachstandes so anlegen konnte, dass sie den Rahmen reiner Routinetätigkeit nicht überschritten (vgl. BGH GRUR 1992, 375 II 3 und 5 - Tabletten Sprengmittel sowie BGH GRUR 2008, 56 Abs. [25] - Injizierbarer Mikroschaum m. w. V). Eine erfinderische Leistung ist damit ebenso wenig verbunden, wie in der Ermittlung der im Patentanspruch 9 für beide Wirkstoffe angegebenen Konzentrationsbereiche. Auch die Streitpatentschrift selbst enthält diesbezüglich keine darüber hinausgehenden Angaben. Die jeweils genannten Gehaltsbereiche gehen nicht über die i. V. m. den jeweiligen Einzelverbindungen bereits üblichen Dosierungen hinaus. So beläuft sich die Dosierung von Timolol unabhängig davon, ob diese Substanz als Monotherapie verabreicht wird oder in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff stets bei 0,5% (vgl. K12 S. 312 li. Sp. 2. Abs. 2. Satz sowie K11b Anlage 1), während sich Dorzolamid in den Studien gemäß der Publikation K12 in einer Dosierung von 2% als wirksam erwiesen hatte (vgl. S. 308/309 übergreifender Absatz sowie S. 309 li. Sp. Abs. 3). Nachdem sich auch die Dosierung im Falle des Sezolamid in Kombination mit Timolol nicht von der i. V. m. der Monosubstanz üblicherweise in Betracht gezogenen Dosierung unterscheidet, gab es für ihn keinen ersichtlichen Grund, seine Studien nicht auf der Basis dieser ihm bereits bekannten Dosierungen aufzubauen. Damit bedurfte es ausgehend von diesem Stand der Technik gleichfalls keines erfinderischen Zutuns, anhand von Dosisfindungsstudien die jeweiligen Grenzwerte für jene Konzentrationsbereiche aufzufinden, in denen die angestrebte Wirkung beobachtet werden kann. Vielmehr sind solche Versuche ebenso der Routinetätigkeit des Fachmannes zuzurechnen.

Die Formulierung der in Rede stehenden Wirkstoffkombination in einer Lösung kann aus den unter II.2.2. dazu bereits dargelegten Gründen ebenfalls keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten.

Auch im Hinblick auf die Dokumente K11b Anlage 1 i. V. m. K12 kann das Argument der Beklagten, der Fachmann sei davon abgehalten gewesen, die streitpatentgemäß genannte Wirkstoffkombination in Form einer einzigen Lösung in Betracht zu ziehen, da diese Wirkstoffe - wie auch aus K12 und K15 zu ersehen sei - unterschiedlich oft verabreicht werden müssten, nicht greifen. Im Fall einer Monotherapie trifft die dreimal tägliche Verabreichung nämlich nicht nur für Dorzolamid zu, sondern auch für Sezolamid zu (vgl. K12 S. 308 re. Sp. Abs. 2). Wird Sezolamid jedoch kombiniert mit Timolol verabreicht, so reduziert sich - wie das Abstract K11b Anlage 1 zeigt - die erforderliche Anwendungshäufigkeit für den Carboanhydrasehemmer auf eine zweimalige Gabe pro Tag. Der Fachmann wird die in Verbindung mit der Monotherapie jeweils unterschiedliche Verabreichungshäufigkeit daher nicht als Hinderungsgrund für eine gemeinsame Formulierung sehen.

3.3. Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat - für den Fall, den Ausgangspunkt zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit bildet das Abstract K11b Anlage 1 - auch nicht in den Gegenständen der nebengeordneten bzw. nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 17 zu erkennen. Für die nebengeordneten Patentansprüche 1 und 16 sowie die direkt oder indirekt rückbezogenen Patentansprüche treffen die zum Patentanspruch 9 bzw. unter II. 2.4. und II. 2.5. dargelegten Gründe ebenso zu.

III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen gemäß 1. bis 4. Hilfsantrag erweisen sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit als gleichfalls nicht bestandsfähig.

1. Die Patentansprüche 1 bis 16 gemäß 1., 3. und 4. Hilfsantrag entsprechen den Patentansprüchen 1 bis 15 und 17 gemäß Hauptantrag mit der Ausnahme, dass in den jeweiligen Patentansprüchen 1 und 9, die Wirkstoffe enthaltende Lösung einen pH-Wert von 5,5 bis 6,0 bzw. 5,5 bis weniger als 6,0 aufweist und es sich bei dem zu behandelnden Patienten gemäß Patentanspruch 1 und 9 nach 3. Hilfsantrag um einen Menschen handeln muss. Die jeweils abhängigen Patentansprüche 2 bis 8 und 10 bis 15 entsprechen den nachgeordneten Patentansprüchen gleicher Nummerierung gemäß Hauptantrag.

Damit mögen die beanspruchten Gegenstände beschränkt worden sein. Nachdem es sich aber bei der Einstellung des pH-Wertes einer ophthalmischen, topisch verabreichbaren Zubereitung - wie vorstehend i. V. m. Patentanspruch 16 gemäß Hauptantrag bereits dargelegt - um eine dem üblichen Aufgabenbereich eines Galenikers zuzuordnende Routinetätigkeit handelt und die Behandlung von Menschen auch das Ziel der in den diskutierten Dokumenten beschriebenen Studien ist, treffen die zu den entsprechenden Patentansprüchen gemäß Hauptantrag dargelegten Nichtigkeitsgründe hier gleichfalls zu.

2. Nichts anderes gilt für die Patentansprüche 1 bis 10 gemäß 2. Hilfsantrag. Die nebengeordneten Patentansprüche 1, 6 und 10 unterscheiden sich von den entsprechenden Patentansprüchen 1, 9 und 16 gemäß Hauptantrag insofern, als die Konzentration der Komponenten a) und b), d. h. Dorzolamid und Timolol, in der Lösung nunmehr ungefähr 2,0% (w/w) bzw. ungefähr 0,5% (w/w) beträgt und der pH-Wert der Lösung bei 5,5 bis 6,0 liegt. Die abhängigen Patentansprüche 2 bis 5 und 7 bis 9 entsprechen den abhängigen Patentansprüchen 2, 3, 7 und 8 sowie 10, 11 und 15 gemäß Hauptantrag. Nachdem es sich bei den für Dorzolamid und Timolol in den nebengeordneten Patentansprüchen 1, 6 und 10 angegebenen Konzentrationen um genau jene handelt, die üblicherweise bei der vorliegend in Rede stehenden Indikation zur Anwendung kommt (vgl. K7 sowie K12 S. 308/309 übergreifender Absatz, S. 309 li. Sp. Abs. 3 sowie S. 312 li. Sp. 2. Abs. 2. Satz und K11b Anlage 1), liegt auch hier kein anderer Sachverhalt vor, weshalb in die-

sem Fall die zu den entsprechenden Patentansprüchen gemäß Hauptantrag dargelegten Nichtigkeitsgründe ebenso gelten.

IV.

Soweit das Streitpatent nicht verteidigt worden ist, war dieses bereits ohne weitere Sachprüfung für nichtig zu erklären (st Rspr., vgl. BGH GRUR 2009, 933 - Druckmaschinen-Temperierungssystem II).

V.

Damit erweist sich auch das von den Klägerinnen ebenfalls angegriffene ergänzende Schutzzertifikat DE 100 75 002 als nicht bestandsfähig, weil das Grundpatent, mangels erfinderischer Tätigkeit 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.

VI.

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

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Schell

Dr. Münzberg

Pr