



beglaubigte elektronische Abschrift

BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

3 Ni 20/23 (EP)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

1. Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen,

Klägerin zu 1,

Prozessbevollmächtigte: df-mp Dörries Frank-Molnia & Pohlmann
Patentanwälte Rechtsanwälte PartG mbB, Theatinerstraße 16,
80333 München,

2. Accord Healthcare GmbH, Hansastrasse 32, 80686 München,

Klägerin zu 2,

Prozessbevollmächtigte: Ter Meer Steinmeister & Partner
Patentanwälte mbB, Nymphenburger Straße 4,
80335 München,

3. Synthon B.V., 6545 CM Nijmegen (Niederlande),

Klägerin zu 3,

Prozessbevollmächtigte: Bonabry Partnerschaft von Rechtsanwälten mbB,
Luise-Ullrich-Straße 14, 80636 München,

4. STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel,

Klägerin zu 4,

Prozessbevollmächtigte: Hamm & Wittkopp Patentanwälte PartmbB,
Jungfernstieg 38, 20354 Hamburg,

g e g e n

The Regents of the University of California, Oakland, 94607 Kalifornien (USA),

Beklagte,

Prozessbevollmächtigte: Hoffmann Eitle Patent- und Rechtsanwälte PartmbB,
Arabellastraße 30, 81925 München,

Nebenintervenientin/Streithelferin der Beklagten:

Astellas Pharma Inc., Tokio 103-8411 (Japan),

Prozessbevollmächtigte: Hoffmann Eitle Patent- und Rechtsanwälte PartmbB,
Arabellastraße 30, 81925 München,

betreffend das europäische Patent 1 893 196

(DE 60 2006 027 175)

und

das ergänzende Schutzzertifikat DE 12 2013 000 155

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 8. April 2025 durch die Richterin Berner als Vorsitzende, die Richterinnen Dipl.-Chem. Univ. Dr. Münzberg und Dorn, den Richter Dipl.-Chem. Univ. Dr. Freudenreich sowie die Richterin Dipl.-Chem. Univ. Dr. Wagner

für Recht erkannt:

- I. Die Klagen werden abgewiesen.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits einschließlich der durch die Nebenintervention verursachten Kosten tragen die Klägerinnen zu 1 bis 4 jeweils zu 25 %.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des jeweils zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist Inhaberin des am 29. März 2006 in englischer Sprache angemeldeten, auch mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 1 893 196 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „DIARYLHYDANTOIN COMPOUND“ (in der deutschen Übersetzung: DIARYLHYDANTOIN-VERBINDUNG). Das Streitpatent geht aus einer internationalen Anmeldung mit der Anmeldenummer PCT/US2006/011417

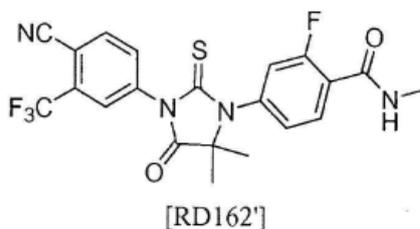
sowie der Offenlegungsschrift WO 2006/124118 hervor und nimmt die Prioritäten von drei US-amerikanischen Anmeldungen US 680835 P vom 13. Mai 2005, US 750351 P vom 15. Dezember 2005 und US 756552 P vom 6. Januar 2006 in Anspruch. Es wird beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen 60 2006 027 175.1 geführt.

Seine geltende Fassung hat das Streitpatent nach einem Einspruchsverfahren durch rechtskräftige Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts erhalten, die am 29. Juli 2015 als EP 1 893 196 B2 veröffentlicht wurde.

Das Streitpatent betrifft eine Diarylhydantoin-Verbindung und ihre Verwendung bei der Behandlung von hormonresistentem Prostatakrebs. Es umfasst in der beschränkten Fassung 18 Patentansprüche betreffend die strukturell definierte Verbindung RD162', eine diese umfassende pharmazeutische Zusammensetzung und ihre jeweiligen Verwendungen. Nach Absatz [0001] der Beschreibung des Streitpatents betreffe die Erfindung auch die Synthese der Verbindung, welche aber nicht mehr beansprucht ist.

Die geltenden Ansprüche 1 bis 18 in der beschränkt aufrechterhaltenden Fassung des Streitpatents lauten in der Verfahrenssprache Englisch wie folgt:

1. A compound having the formula



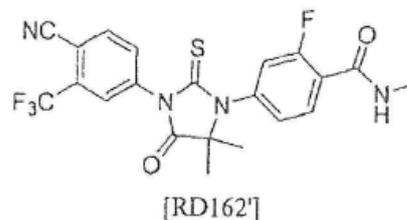
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of the human or animal body by therapy.
3. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in a method of treating a hyperproliferative disorder.
4. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
5. A pharmaceutical composition according to claim 4 for use in the treatment of the human or animal body by therapy.
6. A pharmaceutical composition according to claim 4, for use in a method for treating a hyperproliferative disorder.
7. The composition of claim 6, wherein the composition is administered at a dosage of the compound in the range of
 - (a) from about 0.001 mg per kg body weight per day to about 100 mg per kg body weight per day, or
 - (b) from about 0.01 mg per kg body weight per day to about 100 mg per kg body weight per day, or
 - (c) from about 0.1 mg per kg body weight per day to about 10 mg per kg body weight per day.
8. The composition of claim 6, wherein the composition is administered at a dosage of the compound of about 1 mg per kg body weight per day.
9. The compound of claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or the composition of claim 6, wherein the hyperproliferative disorder is hormone refractory prostate cancer.
10. The compound of claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or the composition of claim 6, wherein the hyperproliferative disorder is prostate cancer.
11. The composition of claim 6, wherein the composition is administered by intravenous injection, by injection into tissue, intraperitoneally, orally, or nasally.
12. The composition of claim 6, wherein the composition has a form selected from the group consisting of a solution, dispersion, suspension, powder, capsule, tablet, pill, time release capsule, time release tablet, and time release pill.
13. A composition according to any one of claims 4 to 6, wherein the carrier is a liquid and the compound is dissolved in the liquid.
14. A composition according to any one of claims 4 to 6, wherein the carrier is a solvent.

15. Use of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 4, 7, 8 or 11 to 14 in the manufacture of a medicament for use in a method of treating a hyperproliferative disorder.
16. Use according to claim 15, wherein the hyperproliferative disorder is prostate cancer.
17. Use according to claim 15, wherein the hyperproliferative disorder is hormone refractory prostate cancer.
18. Use according to claim 15, wherein the hyperproliferative disorder is hormone sensitive prostate cancer.

In deutscher Sprache lauten sie:

1. Verbindung mit der folgenden Formel



- oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
2. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie.
 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung einer hyperproliferativen Störung.
 4. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein Verdünnungsmittel.
 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 zur Verwendung bei der Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung einer hyperproliferativen Störung.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Zusammensetzung in einer Dosierung der Verbindung im Bereich
 - (a) von etwa 0,001 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, oder
 - (b) von etwa 0,01 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, oder
 - (c) von etwa 0,1 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis etwa 10 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht wird.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Zusammensetzung in einer Dosierung der Verbindung im Bereich von etwa 1 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht wird.
9. Verbindung nach Anspruch 3 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder die Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die hyperproliferative Störung hormonresistenter Prostatakrebs ist.
10. Verbindung nach Anspruch 3 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder die Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die hyperproliferative Störung Prostatakrebs ist.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Zusammensetzung durch intravenöse Injektion, durch Injektion in Gewebe, intraperitoneal, oral oder nasal verabreicht wird.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Zusammensetzung eine Form besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus einer Lösung, Dispersion, Suspension, Pulver, Kapsel, Tablette, Pille, Retardkapsel, Retardtablette und Retardpille.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei der Träger eine Flüssigkeit ist und die Verbindung in der Flüssigkeit gelöst ist.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei der Träger ein Lösungsmittel ist.
15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch I oder eines pharmazeutisch verträgliches Salzes davon oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4, 7, 8 oder 11 bis 14 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung einer hyperproliferativen Störung.
16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die hyperproliferative Störung Prostatakrebs ist.
17. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die hyperproliferative Störung hormonresistenter Prostatakrebs ist.

18. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die hyperproliferative Störung hormonempfindlicher Prostatakrebs ist.

Des Weiteren ist die Beklagte Inhaberin des erteilten ergänzenden Schutzzertifikats DE 12 2013 000 155, welches auf ihren Antrag vom 16. Dezember 2013 vom Deutschen Patent- und Markenamt auf der Grundlage des Streitpatents sowie der europäischen Zulassung EU/1/13/846 vom 21. Juni 2013 betreffend das Erzeugnis „Enzalutamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon“ (vertrieben unter dem Namen „Xtandi“) erteilt wurde, mit einer Laufzeit vom 30. März 2026 bis zum 25. Juni 2028.

Die Klägerin zu 1 begehrt mit ihrer Klage vom 7. Juli 2023 die vollumfängliche Nichtigerklärung des Streitpatents, wobei sie sich auf die Nichtigkeitsgründe der fehlenden Patentfähigkeit in Form mangelnder erfinderischer Tätigkeit und der fehlenden Ausführbarkeit stützt. Weiterhin begehrt sie die Nichtigerklärung des ergänzenden Schutzzertifikats wegen Nichtigkeit des Streitpatents.

Im Laufe des Verfahrens haben die Klägerinnen zu 2, 3 und 4 mit Schriftsätzen vom 28. Juli 2023 (Klägerin zu 2), 18. Dezember 2023 (Klägerin zu 3) und 20. Dezember 2023 (Klägerin zu 4) jeweils ihre Beitritte zur Klage bzw. zu den Klagen erklärt, wobei sie jeweils die gleichen Nichtigkeitsgründe wie die Klägerin zu 1 angeführt haben. Die Klägerinnen zu 1, 2 und 3 haben den Beitritten der ihnen jeweils zeitlich nachfolgenden Klägerin bzw. Klägerinnen zugestimmt.

Mit Schriftsatz vom 21. Dezember 2023 hat die Streithelferin der Beklagten als Inhaberin einer exklusiven Unterlizenz betreffend das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland für den streitpatentgemäßen Gegenstand ihren Beitritt als Nebenintervenientin auf Seiten der Beklagten erklärt. Keine der Parteien hat sich gegen den Beitritt der Nebenintervenientin gewendet.

Die Klägerinnen haben zur Stützung ihres jeweiligen Vorbringens u.a. folgende Dokumente in das Verfahren eingeführt:

- NK2 EP 1 893 196 B2 (Streitpatent) und Übersetzung der Beschreibung und Zeichnungen gemäß Schriftsatz der Klägerin zu 1 vom 01. März 2024.
- NK3.1 US 60680835 vom 13. Mai 2005
- NK3.2 US 60750351 vom 15. Dezember 2005
- NK3.3 US 60756552 vom 6. Januar 2006
- NK8 TEUTSCH, G. et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 48(1), 1994, S. 111-119
- NK9 SINGH, S.M. et al., Current Medicinal Chemistry 7, 2000, S. 211-247
- NK13 CHEN, .D.C. et al., Nature Medicine 10(1), 2004, S. 33-39
- NK14 SAWYERS, C.L., Präsentation auf dem Prostate Foundation Scientific Retreat, Scottsdale Arizona, 29. September bis 1. Oktober 2005, undatiert, nicht nummeriert, 18 Seiten,
- NK17 OUK, S. et al., Poster, undatiert, eine Seite
- NK19 LANGER, T.L., Universität Wien, Gutachten vom 24. Juni 2023, 14 Seiten
- NK26 KIER, L.B. et al., Chemistry & Biodiversity (1), 2004, S. 138-151.
- NK27 GMEINER, P., Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Gutachten vom 4. Dezember 2023, 14 Seiten
- NK33 MACKAY, S., Gutachten vom 29. April 2024, 10 Seiten
- NK34 MACKAY, S., Gutachten vom 31. Oktober 2024, 3 Seiten
- NK41 MEIER, J. et al. [Hrgs.], Biopharmazie Theorie und Praxis der Pharmakokinetik, Thieme Verlag, Stuttgart New York 1981, S. 152-155.

Die Klägerinnen argumentieren, dass die Stand der Technik bildenden Dokumente NK14 und NK17 gut übereinstimmende Offenbarungsgehalte aufwiesen und für sich oder in Kombination, ggf. unter Berücksichtigung des allgemeinen Fachwissens, wie zur Bioisosterie, dem Fachmann die Informationen lieferten, die es für ihn nahelegten, auf der Suche nach alternativen Thiohydantoin-

Wirkstoffen zur Behandlung von hormonresistentem Prostatakrebs die im Streitpatent beanspruchte Struktur heranzuziehen.

Die Klägerinnen zu 1 bis 4 beantragen übereinstimmend,

das europäische **Patent** 1 893 196 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären sowie das ergänzende **Schutzzertifikat** 12 2013 000 155 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte und die Nebenintervenientin stellen den Antrag,

die Klagen abzuweisen.

Sie stimmen den Klagebeitritten der Klägerinnen zu 2 bis 4 nicht zu. Ihrer Ansicht nach gelten diese Beitritte bzw. Klagen mangels Entrichtung von Klagegebühren als nicht erhoben, im Übrigen seien sie unzulässig. Die Beklagte verteidigt das Streitpatent in der geltenden Fassung.

In ihrer Argumentation beziehen sich die Beklagte und die Nebenintervenientin u.a. auf das Gutachten

HE15 CARREIRA, E.M., Gutachten vom 9. August 2024, 22 Seiten und 40 Seiten Anhang.

Sie sind der Auffassung, dass der Gegenstand des Streitpatents ausführbar offenbart sei und auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Die Dokumente NK14 und NK17 seien nicht öffentlich zugänglich gewesen und zeigten, unabhängig davon und durch HE15 untermauert, eine eindeutige Lehre, die den Fachmann gerade nicht von der Cyclobutylstruktur in 5-Position des Thiohydantoinrings wegführe. Die Versuche der Klägerinnen, diese Lehre in ihr Gegenteil zu verkehren oder zu negieren, bildeten keinen Nachweis für eine entsprechende Anregung.

Entscheidungsgründe

Die zulässigen Klagen sind sowohl hinsichtlich des Streitpatents NK2 als auch hinsichtlich des angegriffenen ergänzenden Schutzzertifikats unbegründet.

I.

1. Es besteht eine Klägermehrheit, da die erklärten Klagebeitritte der Klägerinnen zu 2, 3 und 4 wirksam und als subjektive Klagehäufung zulässig sind.

a) Die Klagebeitritte sind entgegen der Auffassung der Beklagten und der Nebenintervenientin nicht deshalb unwirksam, weil die Klägerinnen zu 2 bis 4 keine Gerichtsgebühren entrichtet haben. Die in § 6 Abs. 2 PatKostG vorgesehene Rechtsfolge kann nicht eintreten, weil auch im Falle eines Beitritts eines weiteren Klägers bzw. weiteren Klägern die Gerichtsgebühr nur einmal anfällt. Es besteht insoweit keine gesetzliche Regelung. Denn das PatKostG und das Gebührenverzeichnis zu § 2 Abs. 1 PatKostG sehen – im Gegensatz zu Beitritten im Einspruchsverfahren (vgl. § 3 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3, § 8 Abs. 1 Nr. 2 lit. c) PatKostG; Gebühr 313 600 im Gebührenverzeichnis zu § 2 Abs. 1 PatKostG) – keine gesonderte Erhebung von Gebühren für Klagebeitritte in Nichtigkeitsverfahren vor dem Bundespatentgericht vor.

Vor diesem Hintergrund verbleibt es bei dem allgemeinen Grundsatz des Kostenrechts, dass bei einem einheitlichen Gegenstand des Rechtsstreits auch dann nur eine Gerichtsgebühr entsteht, wenn mehrere Kläger beteiligt sind (vgl. BGH, Urteil vom 17. September 2020, X ZR 147/18 – Signalumsetzung, juris Rn. 49). Die Klägerinnen werden zwar nicht von einem gemeinsamen Prozessbevollmächtigten vertreten. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Frage,

ob ein einheitlicher Gegenstand des Rechtsstreits vorliegt. Im Gegensatz zu dem der vorgenannten Entscheidung des BGH zugrundeliegenden Sachverhalt haben die Klägerinnen zu 1 bis 4 vorliegend nicht gemeinsam Klage erhoben, es liegt also keine subjektive Klagehäufung von Anfang an vor. Selbst im letztgenannten Fall führt eine nachträgliche Beendigung einer gemeinsamen Prozessbevollmächtigung nicht zum Anfall einer weiteren Gerichtsgebühr (vgl. BGH a. a. O., Rn. 58). Dies muss erst recht für den Fall eines nachträglichen Beitritts gelten, zumal eine gemeinsame Prozessbevollmächtigung durch die vier Klägerinnen evtl. auch aufgrund unterschiedlicher Interessenlagen der Klägerinnen nicht angebracht oder nicht im Einklang mit dem Standesrecht sein könnte.

b) Die Klagebeitritte der Klägerinnen zu 2 bis 4 sind zulässig.

Die Klägerinnen zu 1 bis 4 sind Streitgenossinnen i. S. v. § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 60 ZPO, da sie in tatsächlicher und rechtlicher Hinsicht gleichartige Ansprüche geltend machen.

Die Klägerinnen zu 1, 2, und 3 haben den Beitritten der ihnen jeweils zeitlich nachfolgenden Klägerin bzw. Klägerinnen zugestimmt.

Die Beitritte sind auch zur Vermeidung von neuen eigenständigen Nichtigkeitsklagen der Klägerin zu 2, 3 und 4 mit den dadurch anfallenden zusätzlichen Kosten sachdienlich im Sinne von § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 263 ZPO. Das den Beitritten der Klägerinnen zu 2 bis 4 zugrundeliegende Vorbringen ist jeweils auf die gleichen Nichtigkeitsgründe wie die Klage der Klägerin zu 1 gestützt. Zudem sind die Klageanträge aller Klägerinnen gleich. Eine Zustimmung der Beklagten ist im ersten Rechtszug nicht erforderlich (vgl. Thomas/Putzo/Hüßtege, ZPO, 43. Aufl., Vorb § 50 Rn. 15 und 25; Zöller/Greger, ZPO, 34. Aufl. § 263 Rn. 27).

2. Die Nebenintervention ist zulässig, da die Nebenintervenientin als Lizenznehmerin des Streitpatents das erforderliche rechtliche Interesse daran hat, dass die Beklagte als unterstützte Partei im vorliegenden Verfahren obsiegt (§ 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 66 ZPO).

II.

Das Streitpatent hat in seiner verteidigten Fassung Bestand, weil die geltend gemachten Nichtigkeitsgründe der mangelnden Patentfähigkeit und der mangelnden Ausführbarkeit nicht vorliegen (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 und Nr. 2 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit. a) i. V. m. Art. 52, 54, 56, Art. 138 Abs. 1 lit. b) EPÜ).

1. Auf dem technischen Gebiet der Bekämpfung von Prostatakrebs komme nach den einleitenden Ausführungen des Streitpatents NK2 dem Androgenrezeptor (AR) – welcher das Wachstum von Tumorzellen stimuliert – eine wesentliche Rolle zu, wobei es gelte, seine Aktivität zu verringern. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium werde dies durch Kastration und/oder Androgendeprivationstherapie bewerkstelligt, wobei der AR kompetitiv durch Antiandrogene blockiert werde. Jedoch büßten diese Behandlungsmethoden rasch ihre Wirkung ein und der Krebs werde hormonresistent (NK2, [0002]). Die Arbeit NK13 habe eine Überexpression des AR als Ursache für hormonresistenten Prostatakrebs identifiziert und validiert. Diese reiche aus, um ein Fortschreiten von hormonempfindlichem zu hormonresistentem Prostatakrebs zu bewirken, was darauf hindeute, dass bessere AR-Hemmer als die derzeitigen Medikamente das Fortschreiten von Prostatakrebs verlangsamen könnten. Es sei nachgewiesen worden, dass der AR und seine Ligandenbindung für das Wachstum von hormonresistentem Prostatakrebs notwendig seien, was darauf hindeute, dass der AR weiterhin ein Ziel für diese Krankheit darstelle. Es sei auch gezeigt worden, dass eine Überexpression des

AR Antiandrogene bei hormonresistentem Prostatakrebs von Antagonisten in Agonisten umwandelte (ein AR-Antagonist hemme die AR-Aktivität und ein AR-Agonist stimuliere die AR-Aktivität). Die Daten aus dieser Arbeit erklärten, warum Kastration und Antiandrogene das Fortschreiten des Prostatakrebses nicht verhindern könnten (NK2, [0003]).

Bicalutamid sei das am häufigsten verwendete Antiandrogen und habe bei hormonempfindlichem Prostatakrebs eine hemmende Wirkung auf den AR, könne den AR aber nicht unterdrücken, wenn der Krebs hormonresistent werde. Derzeit bekannte Antiandrogene verhinderten das Fortschreiten des Prostatakrebses vom hormonempfindlichen zum hormonresistenten Stadium und dessen Behandlung nicht, weil sie nur schwache antagonistische Aktivitäten zeigten, aber starke agonistische Aktivitäten, wenn der AR bei hormonresistentem Prostatakrebs überexprimiert werde. Daher würden bessere AR-Hemmer mit stärkeren antagonistischen Aktivitäten und minimalen agonistischen Aktivitäten benötigt (NK2, [0004]).

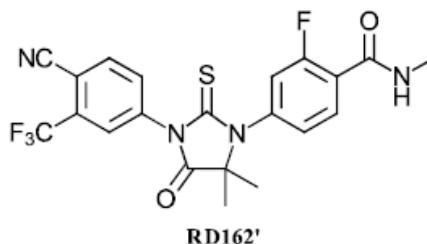
In vielen Patenten beschriebene nichtsteroidale Antiandrogene, wie Bicalutamid, würden bei Prostatakrebs gegenüber steroidal Verbindungen bevorzugt, da sie selektiver seien und weniger Nebenwirkungen hätten (NK2, [0005] und [0006]).

Da der Mechanismus des hormonresistenten Prostatakrebses nicht bekannt gewesen sei, habe es kein biologisches System gegeben, um diese in diesen Patenten beschriebenen Verbindungen auf ihre Wirkung auf hormonresistenten Prostatakrebs zu testen. Insbesondere sei die Fähigkeit der AR-Überexpression bei hormonresistentem Prostatakrebs, Hemmer vom Antagonisten zum Agonisten zu machen, nicht erkannt worden. Eine internationale PCT-Anmeldung stelle ein Verfahren zur Identifizierung von Androgenrezeptor-Antagonisten- und -Agonisteneigenschaften von Verbindungen vor, bei welchem für jede hergestellte Verbindung der

zeitaufwändige Prozess der Bestimmung der Antagonisten- und Agonisteneigenschaften einer Verbindung erfolgen müsse. Es gebe kein Verfahren, mit dem sich die für die Behandlung von Prostatakrebs relevanten Eigenschaften allein anhand der chemischen Struktur einer Verbindung genau vorhersagen lasse (NK2, [0007]).

2. Laut Streitpatent bestehe demgegenüber ein Bedarf an neuen Thiohydantoin-Verbindungen mit erwünschten pharmakologischen Eigenschaften. Da die Aktivitäten auf kleine strukturelle Veränderungen reagierten, könne eine Verbindung bei der Behandlung von Prostatakrebs wirksam sein, eine zweite Verbindung dagegen unwirksam, selbst wenn sie sich von der ersten Verbindung nur geringfügig unterscheide, beispielsweise durch den Austausch eines einzigen Substituenten (NK2, [0008]). Die Identifizierung von Verbindungen, die eine hohe Potenz zur Antagonisierung der Androgenaktivität und eine minimale agonistische Aktivität aufwiesen, sollte den hormonresistenten Prostatakrebs (HRPC) überwinden und das Fortschreiten von hormonempfindlichem Prostatakrebs (HSPC) verhindern oder verlangsamen. Daher bestehe ein Bedarf an selektiven Modulatoren des Androgenrezeptors, etwa solchen, die nicht steroidal, nicht toxisch und gewebespezifisch seien (NK2, [0009]).

3. Die Aufgabe des Streitpatents werde gemäß Patentanspruch 1 durch die Verbindung RD162' mit der nachfolgend gezeigten Struktur und ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon gelöst (INN Name „Enzalutamid“, Handelsname „Xtandi“), nach Patentanspruch 4 gleichermaßen durch eine Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge RD162':



Die Patentansprüche 2, 3, 5 bis 11 und 15 bis 18 betreffen zweckgebundene medizinische Indikationen von RD162' allein oder als Bestandteil einer Zusammensetzung nach Patentanspruch 4, welche die Patentansprüche 12 bis 14 näher ausgestalten.

4. Wegen der angegebenen Strukturformel für die Verbindung RD162' verlangt der Patentanspruch 1 aus Sicht des zuständigen, auf dem einschlägigen Gebiet der Arzneimittelentwicklung tätigen Fachteams aus medizinischem Chemiker und pharmazeutischem Technologen und/oder einem Arzt keine vertiefte Auslegung der Verbindung nach Patentanspruch 1, der Verbindung als Bestandteil einer Zusammensetzung oder der angegebenen medizinischen Indikationen. Zwischen den Parteien besteht darüber auch kein Streit.

5. Unbeachtlich ist die auf eine etwaige Argumentation von Seiten der Beklagten gestützte Annahme der Klägerinnen, dass es dem Streitpatent an einer hinreichenden Offenbarung fehle.

Denn selbst wenn die Beklagte behaupten würde, dass sich die therapeutische Anwendbarkeit der in NK14 und NK17 beschriebenen Verbindung RD162 aus diesen Dokumenten nicht ergebe, was dann auch für die beanspruchte Verbindung RD162' gelten müsse, weil das Streitpatent NK2 hinter den Experimenten in NK14 oder NK17 zurückbleibe, ist festzustellen, dass die Erfindung so deutlich und vollständig offenbart ist, dass ein Fachmann sie ausführen kann.

So liegt nach der Rechtsprechung des BGH eine ausreichende Offenbarung vor, wenn die in der Patentschrift enthaltenen Angaben dem fachmännischen Leser so viel an technischer Information vermitteln, dass er mit seinem Fachwissen und seinem Fachkönnen in der Lage ist, die Erfindung erfolgreich auszuführen. Es ist nicht erforderlich, dass mindestens eine praktisch brauchbare Ausführungsform als solche unmittelbar und eindeutig offenbart ist (BGH, Urteil vom 13. Juli 2010, Xa ZR 126/07, Ls. – Klammernahtgerät). Nach mittels Einspruchs nicht mehr anfechtbarer Erteilung des Patents ist zudem so lange von einer ausreichenden Offenbarung auszugehen, bis das Gegenteil nachgewiesen ist (BGH, Urteil vom 11. Mai 2010, X ZR 51/06, Rn. 31 – Polymerisierbare Zementmischung).

Die Klägerinnen bestreiten nicht, dass das Streitpatent im Abschnitt „Ranking of Compounds in Tiers“ eine Einordnung der Verbindungen in verschiedene Aktivitätsstufen vornimmt, wobei Stufe 1 zum einen (NK2, S. 64-67; „Tier 1“) „viel bessere“ Verbindungen als Bicalutamid aufzeigt (NK2 [0243] „Tier 1 compounds (see Table 5) were judged to be much better than bicalutamide for treating prostate cancer“; ähnlich [0246]) und RD162 und RD162' unter „Tier 1“ nebeneinander aufgeführt sind (NK2, S. 67, Z. 2 der Tabelle). Zum anderen führen die Figuren 21A und 21B Aktivitätsdaten zu diesen Verbindungen auf, denen zufolge der PSA-Wert („Prostate Specific Antigen“) mit steigender Dosis bei beiden Verbindungen fällt (NK2, [0245]), womit die antagonistische Aktivität auch in Zahlen gefasst wird. Soweit die Klägerinnen die Aktivitäten von RD162 und RD162' in jeweils denselben Konzentrationen als vergleichbar bewerten, bestätigen sie die erfindungsgemäß beanspruchte Wirksamkeit und damit die Ausführbarkeit.

6. Das mit geltendem Patentanspruch 1 nach NK2 beanspruchte Diphenylthiohydantoin RD162' bzw. ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon erweist sich als patentfähig.

a) Der Gegenstand des geltenden Patentanspruchs 1 ist neu.

Soweit die Klägerinnen in der Anhörung eine hohe strukturelle Ähnlichkeit der beiden Verbindungen RD162' und RD162 im Kontext mit der Neuheit von RD162' angesprochen haben, ist ihr Vortrag nicht als Angriff auf die Neuheit der Verbindung RD 162' zu bewerten.

Denn die Neuheit der Verbindung RD162' bleibt von den Klägerinnen unbestritten. Diese ist auch neu, weil kein der zur Begründung fehlender Patentfähigkeit vorgelegtes und als Stand der Technik zu bewertendes Dokument die chemische Struktur von RD162' oder eine gleichwertige chemische Nomenklatur aufzeigt.

b) Der Gegenstand des geltenden Patentanspruchs 1 beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

aa) Hinsichtlich der objektiven Aufgabe des Streitpatents vermag der Einwand der Beklagten, dass auch angesichts der im Streitpatent angegebenen Aufgabe die Thiohydantoin-Struktur schon einen Teil der Lösung bilde und es sich bei der objektiven Aufgabe vielmehr um die Bereitstellung eines weiteren Androgenrezeptor-Antagonisten handele, nicht durchzudringen.

Denn das Streitpatent macht auf dem erfindungsgemäßen Gebiet gegenüber den bislang hierzu eingesetzten Verbindungen einen Bedarf an neuen Thiohydantoin-Verbindungen – mit erwünschten pharmakologischen Eigenschaften – und an Syntheseverfahren zu ihrer Herstellung geltend (NK2, [0008]). Diese Verbindungen sollten nicht steroidal, nicht toxisch und gewebespezifisch sein (NK2, [0009]).

Tatsächlich waren Androgenrezeptor-Antagonisten mit Thiohydantoin-Struktur vor dem wirksamen Zeitrang des Streitpatents bereits im Stand der Technik als wirksame Wirkstoffklasse bekannt (NK8, S. 113, Fig. 1 Nr. 5; NK9, S. 236, Tab. 8 Nr. 117-119). Dass sich das Streitpatent auf eine spezielle, aus der Literatur bekannte Leitstruktur beschränkt und versucht, auf dieser Basis zu weiteren wirksamen Verbindungen zu gelangen, rechtfertigt keine breitere Aufgabenstellung.

Vor diesem Hintergrund erschließt sich dem Fachteam als objektive Aufgabe die Bereitstellung eines weiteren Thiohydantoin-Derivats als Androgenrezeptor-Antagonist. Diese Derivate sind inhärent nicht steroidal, während sich die toxischen und gewebespezifischen Wirkungen erst nach Bereitstellung dieser Verbindungen ermitteln lassen. Insoweit beansprucht der Patentanspruch 1 auch nur eine Verbindung und ihre Salze.

bb) Entgegen der Auffassung der Beklagten, dass die Dokumente NK14 und NK17 keinen Stand der Technik i. S. v. Art. 56 Satz 1 i. V. m. Art. 54 Abs. 2 EPÜ bildeten, kann diese Frage, ebenso wie die Frage, ob das Streitpatent die Prioritäten der drei US-Anmeldungen NK3.1, NK3.2 und NK3.3 wirksam in Anspruch genommen hat, dahinstehen.

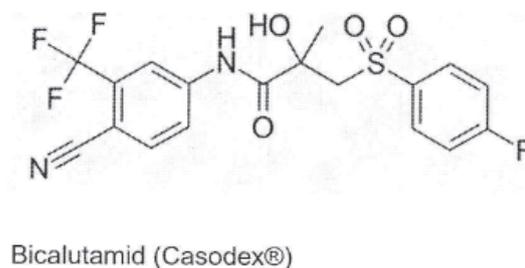
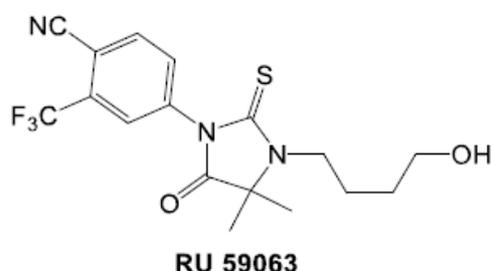
Denn aus den Dokumenten NK14 und NK17 ergibt sich der Gegenstand von Patentanspruch 1 nicht in naheliegender Weise.

Nach höchstrichterlicher Rechtsprechung bedarf die Wahl des Ausgangspunktes einer Rechtfertigung. Damit der Fachmann in der Lage ist, die erfindungsgemäße Lösung zu entwickeln, muss er – maßgeblich – durch den Stand der Technik angeregt sein, den Weg der Erfindung zu beschreiten; hierzu bedarf es in der Regel zusätzlicher, über die Erkennbarkeit des technischen Problems hinausreichender Anstöße, Anregungen, Hinweise oder sonstiger Anlässe dafür, die Lösung des technischen Problems auf dem Weg der Erfindung zu suchen (BGH, Urteil vom 6. November 2018, X ZR 13/17 – Einrichtung zum Installieren von Versorgungsleitungen; BGH, Urteil vom 12. Dezember 2012 – X ZR 134/11, Rn. 27 – Polymerzusammensetzung; BGH, Urteil vom 30. April 2009, Xa ZR 92/05, Ls. – Betrieb einer Sicherheitseinrichtung).

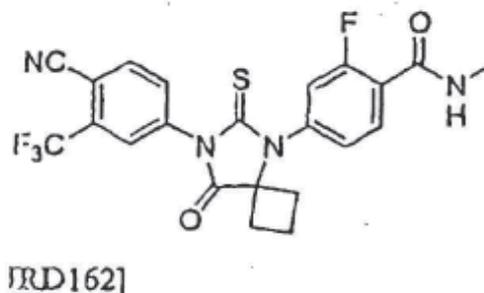
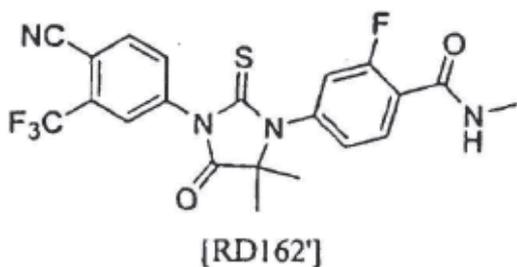
Dabei ist es eine Frage des Einzelfalls, in welchem Umfang und mit welcher Konkretisierung der Fachmann Anregungen im Stand der Technik benötigt, um eine

bekannte Lösung in bestimmter Weise weiterzuentwickeln. Insoweit können auch Eigenarten des in Rede stehenden technischen Fachgebiets [...] eine Rolle spielen (BGH, Urteil vom 20. Dezember 2011, X ZB 6/19, Ls. – Installiereinrichtung II).

Bei den Dokumenten NK14 (Präsentation) und NK17 (Poster), die nach dem Vortrag der Klägerinnen im Rahmen des „Prostate Cancer Foundation Scientific Retreat“ vom 29. September bis 1. Oktober 2005 in Scottsdale, Arizona, USA, vorgestellt worden seien, handelt es sich um Dokumente, die das Interesse und die Beachtung des Fachmanns finden. Denn sie folgen, wie das Streitpatent NK2, dem Plan, Verbindungen zu finden, die, wie der bekannte Wirkstoff RU59063, eine hohe AR-Affinität zeigen (NK8, S. 111, Abstr.) und als AR-Antagonisten wirken, aber keine agonistische Wirkung entfalten (NK2, [0004]), wie diese bei RU59063 (NK14, S. 8 „But with agonistic affinity“) oder auch bei dem in NK2 erwähnten Wirkstoff Bicalutamid (NK13, S. 33 und 34) festzustellen ist.



Die streitpatentgemäße Verbindung RD162' (NK2 [0011] und Anspr. 1) und die in den Dokumenten NK14 und NK17 vorgestellte Verbindung RD162 (s. auch NK2, [0017]) unterscheiden sich lediglich durch den Ersatz der Cyclobutylgruppe durch eine 2-Propylgruppe in 5-Position des Thiohydantoinrings.



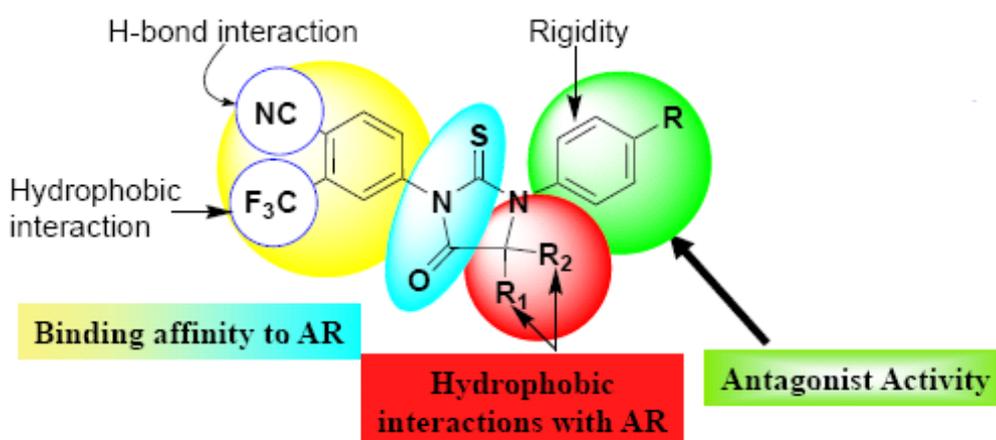
Für die Bewertung erfinderischer Tätigkeit bei der Entwicklung der Verbindung RD162' stellt sich daher vorrangig die Frage, ob sich bei der Gesamtbetrachtung aller maßgeblichen Sachverhaltselemente in den Dokumenten NK14 oder NK17, gegebenenfalls unter Hinzuziehung des dem Fachteam zuzurechnenden Fachkönnens und Fachwissens, Hinweise oder Anregungen finden lassen, ebendiesen Ersatz vorzunehmen.

cc) Soweit sich die Klägerinnen auf ein fachmännisches Verständnis der Lehre von NK14 berufen und von diesem Dokument ausgehend die streitpatentgemäße Verbindung RD162' in Kombination mit dem allgemeinen Fachwissen als nahegelegt betrachten, vermag ihr Vortrag nicht zu überzeugen.

Weder Dokument NK14 noch Dokument NK17 weisen unmittelbar bzw. ausdrücklich darauf hin, dass ein Ersatz der Cyclobutylgruppe in RD162 durch eine 2-Propylgruppe in 5-Position des Thiohydantoinrings zu einem Wirkstoff mit dem im Streitpatent aufgefundenen vorteilhaften Wirkungsprofil und Abbauverhalten führen könnte.

Im Einzelnen zeigt die Präsentation NK14, dass neue Antiandrogene das Problem der Umwandlung von Antagonisten in Agonisten lösen und stärker antagonistisch wirken als Bicalutamid und dies bei minimaler agonistischer Wirkung (NK14, Bl. 4, 5, 11 und 14).

Dabei bildet das Formelbild der neuen Stoffklasse mit der Darstellung der Interaktionen zwischen Wirkstoff und Rezeptor einen Kernpunkt ihrer Lehre (NK14, Bl. 8).



Bei der Bewertung des Formelbildes ist dem Fachteam bewusst, dass das Molekül in seiner Gesamtheit mit dem AR-Rezeptor in Wechselwirkung tritt und eine selektive Unterscheidung von Molekülteilen und ihrer Interaktion mit dem AR daher nicht möglich ist. Dies spricht auch das Streitpatent in Absatz [0008] dahingehend an, dass eine Verbindung bei der Behandlung von Prostatakrebs wirksam sein kann, eine andere Verbindung aber nicht, selbst wenn sie sich von der ersten Verbindung nur geringfügig unterscheidet, beispielsweise durch den Austausch eines einzigen Substituenten. Dieser bekannte Umstand macht demzufolge die Verknüpfung eines Substituenten-Austausches an einem bestimmten Molekülteil mit einer definierten Änderung der Wirkung der Verbindung unmöglich. Mithin erschließt sich die vorgenommene Unterteilung lediglich als „Arbeitsmodell“ der Autoren im Lichte der in NK14 vorgenommenen Struktur-Wirkungs-Untersuchung (SAR studies).

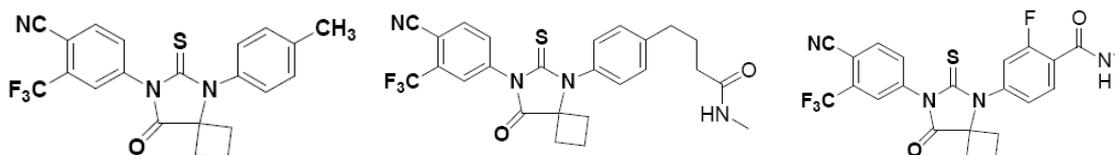
Dass der „linke Phenylring“ im Formelbild und auch bei den in NK14 untersuchten Derivaten hinsichtlich seiner Substituenten unverändert bleibt, lässt sich damit erklären, dass die bekannten Wirkstoffe Bicalutamid und RU59063 eine solche

Substitution am linken „Phenylring“ und mit dieser eine hohe Bindungsaffinität aufweisen (NK14, Bl. 16, Tabelle). In diesem Zusammenhang stellt NK14 aber auch klar, dass es auf die Bindungsaffinität nicht zwingend ankommt, da die Verbindung RU59063 trotz ihrer hohen Bindungsaffinität darin als attraktive Leitstruktur bezeichnet wird ohne den Zusatz, dass auf die Beibehaltung des linken Phenylrings zu achten ist (NK14, Bl. 18, Teilstr. 3).

Die bekannte Wechselwirkung des Gesamtmoleküls mit dem AR nicht außer Acht lassend, weist das Formelbild ferner nicht nur dem „linken Phenylring“, sondern auch dem Thiohydantoinring über seine generisch als R₁ und R₂ bezeichneten Substituenten in der 5-Position eine „hydrophobe Wechselwirkung“ mit dem AR zu. Dabei trifft NK14 keine nähere Aussage zur Art dieser Wechselwirkung dahingehend, wie diese vorteilhaft beeinflusst werden kann. Die generisch formulierten Reste im Formelbild tragen zur Beantwortung dieser Frage auch insofern nichts bei, als keine Beispiele für diese Reste angegeben sind.

Schließlich ist der „rechte Phenylring“, dem die antagonistische Aktivität zugewiesen wird, ebenfalls mit einem generischen, in der Auswahl dem Fachkönnen des Fachteams überlassenen Rest R in para-Position (p- oder 4-Position) des Phenylrings substituiert. Dies mag darauf hindeuten, dass diese Art der Substitution die antagonistische Wirkung mitbestimmt.

Das Formelbild nach NK14 gibt damit die aussichtsreiche Leitstruktur der ¹N, ³N-Diphenylthiohydantoin vor, unter welche sich die drei nachfolgend untersuchten Verbindungen mit den Abkürzungen RD37, RD131 und RD162 strukturell subsumieren lassen.



RD37

RD131

RD162

In Summe gibt das Formelbild keinen Hinweis darauf, welche Art der Substitution am „linken Phenylring“, am Thiohydantoinring und am „rechten Phenylring“ von Vorteil sein könnte (wegen der immer gleichen Darstellung dieser Verbindungen in NK14 und NK17 werden die vereinfachenden Ausdrücke „linker Phenylring“ und „rechter Phenylring“ im Folgenden beibehalten).

Die Präsentation NK14 stellt auf den dem Formelbild nachfolgenden Blättern Beispiele und Versuchsergebnisse für die genannten drei Verbindungen vor, vorrangig für die Verbindung RD37, die der dort unternommenen Struktur-Wirkungs-Untersuchung folgen.

Danach wirkt RD37 aktiver antagonistisch gegen hormonsensitive Krebszellen als Bicalutamid (Bic) oder RU59063 (NK14, Bl. 9), was an der dosierungsabgängigen „stufenförmigen“ Abnahme des relativen PSA-Levels („Prostate Specific Antigen“) zu erkennen ist. Es zeigt in zwei Assays (NK14, Bl. 11 „Reporter assay“ und „PSA assay“) des Weiteren keine agonistische Wirkung, weist eine Bindungsaffinität wie Bicalutamid auf (NK14, Bl. 13 „comparable binding affinity“) und hemmt im Vergleich zu Bicalutamid erkennbar das Tumorwachstum in einem lebenden Organismus, nämlich einem *in vivo*-Mausmodell für hormonresistenten Prostatakrebs (NK14, Bl. 14).

Hingegen ist die Stabilität von RD37 im Organismus (*in vivo*) gering (NK14, Bl. 15 und 16), da die Serumkonzentration nach 6 Stunden auf Null sinkt, während sie bei der Verbindung RD131 noch merklich vorhanden ist. Die beste *in vivo*-Stabilität unter den drei untersuchten Verbindungen zeigt die Verbindung RD162, nämlich 10 µM über 15 Stunden. Alle drei neu vorgestellten Verbindungen RD37, RD131 und RD162 wirken als Antagonisten (NK14, Bl. 17).

Der sich auf das Formelbild und die Versuchsergebnisse der NK14 und deren Bewertung durch verschiedene Gutachter (NK19, NK27, NK33 und NK34) gestützte Vortrag der Klägerinnen, nach dem NK14 den „linken Phenylring“ als gut geeignet für die Bindungsaffinität nachweise, der Fachmann den antagonistisch wirkenden „rechten Phenylring“ im Zuge der Gratwanderung zwischen Antagonismuswirkung und angestrebter Biostabilität nach dem Vorbild der biostabilen Verbindung RD162 gestalte und zur Modifizierung nur noch die 5-Position des Thiohydantoinrings verbleibe, zu welcher die Verbindung RU 59063 nebst fachmännischem Wissen um die Bioisosterie Anregung böte und zur Verbindung RD162' leite, kann nicht durchgreifen.

Denn das Formelbild auf Blatt 8 der NK14 eröffnet dem Fachteam ein weites Feld an Variationsmöglichkeiten für die Bereitstellung neuer Diphenylthiohydantoine, sowohl für die Substituenten in der 5-Position des Thiohydantoinrings, nämlich eine beliebige Auswahl geläufiger und überwiegend hydrophob interagierender Reste, sowie eine beliebige Auswahl für die die Antagonisten-Aktivität bestimmende Substitution des „rechten Phenylrings“ und schließlich auch für die ihm bekannten elektronenziehenden Reste am „linken Phenylring“, all dies auch unter der Maßgabe der Bioisosterie, also der oftmals biologisch vergleichbaren Wirkung unterschiedlicher, aber räumlich und elektronisch vergleichbarer Substituenten an einer Leitstruktur, die entsprechende Leitfäden zur Modifikation bereitstellt (NK26, insb. S. 139, Abs. 4 und Abs. S. 144/145 mit Tab. 4). Einschränkungen in der Variationsbreite für die Substituenten an den Phenylringen oder zum Substitutionsmuster (ggf. eher in para-Stellung) ergeben sich für beide Phenylringe aus dem Formelbild somit nicht.

Aber selbst wenn sich das Fachteam, ohne dass dafür ein Anlass zu erkennen ist, auf die in NK14 durchgeführten Versuche mit drei Verbindungen als Basis für eine Variation der Verbindung RD162 beschränken würde, weisen die dort aufgezeigten Befunde nicht den Weg zu der Verbindung RD162'.

Der Assay auf Blatt 17 der NK14 belegt nachvollziehbar eine ausgeprägte antagonistische Wirkung der Verbindungen RD37, RD131 und RD162 gegenüber den Vergleichssubstanzen DMSO oder Bicalutamid (Bic). Allen Darstellungen in NK14 ist gemeinsam, dass Bicalutamid, wie schon bekannt war, keine Antagonistenwirkung aufweist. Auf eine Einzelbewertung der konkreten Zahlenwerte zur jeweiligen Dosis-Wirkungs-Beziehung, zu welcher Fehlerbereiche oder Versuchszahlen fehlen, kommt es daher nicht an, da auch ohne diese Angaben die Verbindung RD131 tendenziell die beste Wirkung aufzuweisen scheint. Das Fachteam greift zur Bewertung und Entwicklung von Derivaten vor weiteren Untersuchungen auch deshalb auf Zahlenangaben ohne statistischen Fehler wie in NK14 zurück, da *in vivo*-Untersuchungen (NK14, Bl. 14) einen hohen Arbeits- und Zeitaufwand erfordern.

Weil NK14 nicht angibt, warum die von Bicalutamid oder RU59063 (NK14, Bl. 9) abgeleiteten Verbindungen RD37, RD131 und RD162 (NK14, Bl. 16) in 5-Position des Thiohydantoinrings stets mit einer Cyclobutylgruppe substituiert sind (NK14, Bl. 16), und auch nicht darlegt, warum die antagonistisch wirkenden Derivate ausschließlich durch Substituentenvariation am „rechten Phenylring“ erhalten wurden, lenken diese Umstände das Fachteam dahin, die Substitution am Thiohydantoinring unverändert zu lassen. Dies dürfte auch für den als „etabliert“ geltenden „linken Phenylring“ gelten, wenngleich das oben angesprochene Konzept der Bioisosterie für die dort aufgezeigten Substituenten geeignete Alternativen in die Griffweite des Fachteams legt.

Für das geschilderte Vorgehen bei der Weiterentwicklung von Diphenylthiohydantoinen besteht auch eine Erfolgserwartung, die durch weitere Daten in NK14 gestützt wird. So untersucht NK14 speziell die streitpatentgemäß maßgebliche und zu beachtende agonistische Wirkung solcher (Thio)Hydantoin-Derivate: Blatt 11 der NK14 vergleicht die Agonistenwirkung von Bicalutamid, RU59063 und RD37 und zeigt, dass die ersten beiden Verbindungen, wie fachbekannt, einen merklichen Agonismus entwickeln, während dieser bei RD37

sehr gering ausgeprägt ist. Dies wird durch Blatt 14 der NK14 unterstrichen, da RD37 *in vivo* eine signifikante Verlangsamung des Tumorwachstums im Vergleich zu Bicalutamid bewirkt.

Beim Vergleich der Molekülstruktur von RU59063 und RD37 erschließt sich dem Fachteam, dass sich beide Verbindungen im überwiegenden Teil der Molekülstruktur („linker Phenylring“ und „Thiohydantoinring“) nur durch die 2-Propyl- bzw. die Cyclobutylgruppe unterscheiden. Beide Verbindungen „passen“ in den AR, so dass die wenigen Versuchsergebnisse in NK14 zum Agonismus und der Umstand, dass das Formelbild auf Seite 8 zum Agonismus keine Information bereithält, zu der Annahme verleiten, dass die Agonistenaktivität mit der 2-Propylsubstitution am Thiohydantoinring, ggf. in Verbindung mit dem „linken Phenylring“, in Zusammenhang steht.

Schließlich vergleicht die Präsentation NK14 auf Blatt 16 noch die Plasma- bzw. Serumkonzentration (PK) als Indikator für die Biostabilität von RD37, RD131 und RD162 *in vivo*. Eine höhere Bioverfügbarkeit ist von Vorteil, da sie ein häufiges Nachdosieren des Wirkstoffs beim Patienten, welches mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein kann, verhindert. Die Graphik auf Blatt 16 belegt die Verbindung RD37 als stark abbauanfällig, gefolgt von RD131. Den geringsten Abbau zeigt die Verbindung RD162.

Das Fachteam behält auf der Gratwanderung zwischen Biostabilität und angestrebter antagonistischer Wirkung des Wirkstoffs beide Parameter im Blick. Es mag den positiven Ergebnissen zur Biostabilität der Verbindung RD162 trotz der im Vergleich zu RD37 und RD131 geringeren Antagonistenwirkung den Vorrang einräumen. Dies kann aber nicht zum Ersatz der Cyclobutylgruppe durch eine 2-Isopropylgruppe bei der Verbindung RD162 motivieren, weil das Fachteam dabei eine agonistische Wirkung bei diesem Derivat befürchten musste.

Aber auch wenn das Fachteam die Verbindungen RD37 und RD131 wegen ihrer wohl besseren antagonistischen Wirkung im Kollektiv der drei untersuchten Verbindungen als Ausgangspunkt für eine Modifikation bevorzugen würde, wird es durch die *in vivo*-Untersuchung auf Blatt 16 der NK14 über die höhere Abbauanfälligkeit dieser zwei Substanzen informiert, die aber die gewünschte antagonistische Wirkung nicht zu behindern scheint.

Dass der Abbau körperfremder Substanzen im Organismus nach bestimmten Mechanismen verläuft und dass benzyliche Wasserstoffatome, wie sie bei diesen Verbindungen auftreten (RD37 mit „rechter H-CH₂-Phenylgruppe“, RD131 mit rechter „p-N-Methylamidoethyl-CH₂-gruppe“), verhältnismäßig leicht oxidiert werden (NK41, S. 153 Abs. 2), stellt ein dem Fachteam präsentenes Fachwissen dar. Um diese Oxidation zu vermeiden, wird es die oxidationsempfindlichen p-Substituenten durch nicht oxidationsempfindliche Substituenten ersetzen, wobei ihm dabei seine Kenntnisse zur Bioisosterie zuträglich sind. Auch diese Vorgehensmöglichkeit bringt das Fachteam aber nicht dazu, die Cyclobutylgruppe in RD37 oder RD131 gegen eine 2-Propylgruppe auszutauschen, zumal jeglicher Hinweis auf die Art der Substituenten am „rechten Phenylring“ fehlt.

In der Folge lenkt die wertende Betrachtung der Präsentation NK14 das Fachteam nicht dahin, RD162' ohne erfinderisches Zutun bereitstellen zu können.

dd) Keine andere Beurteilung zur erfinderischen Tätigkeit bei der Bereitstellung der Verbindung RD162' ergibt sich, wenn das Fachteam von der Lehre des Posters NK17 ausgeht, auch wenn es Fachwissen, wie zur Bioisosterie, zur Anwendung bringt und folglich nicht auf das dort beschriebene Kollektiv von Einzelverbindungen bzw. auf die an diesen Verbindungen befindlichen Substituenten beschränkt ist.

Das Poster NK17 bildete in der mündlichen Verhandlung den nahezu einzigen Gegenstand der Betrachtung und Diskussion und zeigt eine Struktur-Wirkungs-

Optimierung ausgehend von der Verbindung RD2, die aus einem rationalen Wirkstoffdesign auf der Grundlage von RU59063 und Nilutamid hervorgegangen ist und sich von der erstgenannten Verbindung durch den Ersatz der Hydroxybutylgruppe durch eine Azidobutylgruppe am ¹N unterscheidet. Weiter lässt es erkennen, dass im Zuge der Optimierung die 2-Propylgruppe in 5-Position des Thiohydantoinrings (RD2, RD6, RD7) durch eine Cyclobutyl- (RD37) oder durch eine Cyclopentylgruppe (RD54) ersetzt wurde und dass die Azidobutylgruppe in RD2 durch eine para-substituierte Phenylgruppe ersetzt wurde, wobei als Substituenten p-Azido (RD6), p-Methyl (RD7, RD37), p-Cyano (RD54), p-N-Methylbutyramid (RD131) und p-N-Methyl-Carboxamid (RD161) gewählt wurden. Zuletzt wurde ein m-Fluorsubstituent in die „rechte Phenylgruppe“ von RD161 eingeführt, was zu der in NK14 bereits diskutierten Verbindung RD162 führte.

Der linke Teil des Posters zeigt im Wesentlichen das bereits zu NK14 diskutierte Abbauverhalten der Verbindungen RD37, RD131 und RD162 im Organismus. Alle im Vergleich zu NK14 neu untersuchten Diphenylthiohydantoine RD6, RD7 (2-Isopropyl in 5-Position des Thiohydantoinrings), RD37 (Cyclobutyl in 5-Position des Thiohydantoinrings) und RD54 (Cyclopentyl in 5-Position des Thiohydantoinrings) weisen eine merkliche Antagonistenwirkung auf (NK17, Graphik re. unten). Anders als NK14 (a. a. O., Bl. 11) führt NK17 keine speziellen Assays zur Ermittlung der agonistischen Wirkung auf.

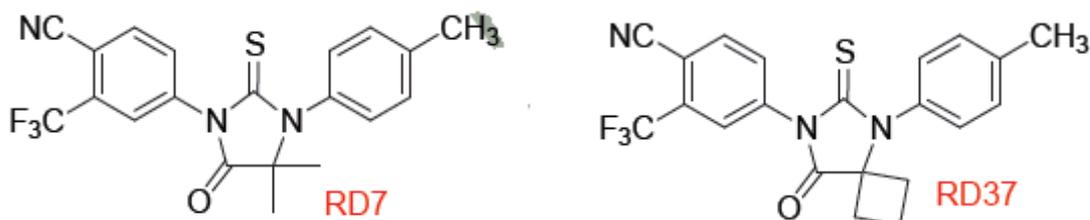
Soweit die Klägerinnen vortragen, RD162' sei gegenüber NK17 nicht erfinderisch, weil alle dort untersuchten Diphenylthiohydantoine vergleichbare antagonistische Wirkung zeigten, was die hydrophobe Substitution an der 5-Position des Thiohydantoinrings als bedeutungslos ausweise, und weiter, dass alle Verbindungen aussichtsreiche Kandidaten für eine weitere Modifikation bildeten, das Fachteam diese nach dem Vorbild der pharmakokinetischen Optimierung auf der linken Seite des Posters weiterentwickelte und dabei ohne Weiteres zu der Verbindung RD162' gelangte, vermögen ihre Einlassungen nicht durchzugreifen.

Der Vergleich der Lehre gemäß NK14 mit der gemäß Poster NK17 vermittelt ein größeres Kollektiv von neuen Thiohydantoinderivaten (3 Derivate nach NK14 bzw. 8 Derivate nach NK17), die bereitgestellt und auf eine antagonistische Wirkung hin untersucht wurden.

Hinsichtlich der Verbindungen RD131, RD37 und RD162 wird wegen der insoweit identischen Graphiken in NK14 und NK17 zur Biostabilität und den daraus zu ziehenden Folgerungen (NK17, li. Hälfte, im Vergleich mit NK14, Bl. 16) auf die Ausführungen zu NK14 verwiesen, ebenso zur Signifikanz der konkreten Zahlenangaben bei den Struktur-Wirkungs-Untersuchungen gemäß NK17 in der Graphik oben („Antagonist assay on Hormone Sensitive PC“) und unten rechts („Antagonist assay on Hormone refractory PC“).

Wie schon zu dem kleineren Kollektiv mit drei Verbindungen gemäß NK14 ausgeführt wurde, erscheint die Verbindung RD131 auch im größeren Kollektiv von acht Thiohydantoinen hinsichtlich der antagonistischen Wirkung am aktivsten (NK17, Graphik re. unten) und bildet daher einen aussichtsreichen Ausgangspunkt für die Suche nach einem weniger leicht im Organismus abbaubaren Derivat. Dies plausibilisiert die Auswahl dieser Verbindung zur Optimierung der Biostabilität (NK17, li. unten „PK-DM optimization“). Wie ausgeführt, verhinderte auf dem Weg von RD131 über RD161 zu RD162 die schlechtere Antagonistenwirkung bei der Verbindung RD161 das Auffinden der Verbindung RD162 nicht. Dieser Umstand veranlasst wiederum nicht dazu, die 5-Cyclobutylsubstitution zu verlassen.

Ausweislich des weder in NK14 noch in NK17 angesprochenen Fachwissens zur Bioisosterie und ausweislich ihrer merklichen antagonistischen Aktivität mag das Fachteam den in NK17 untersuchten, strukturell ähnlichen Verbindungen RD7 und RD37 Beachtung schenken. Aber auch deren Berücksichtigung führt nicht zu der streitpatentgemäßen Lehre.



RD7 und RD37 sind die einzigen in NK17 vorgestellten Diphenylthiohydantoinen, die sich nur in der 5-Position des Thiohydantoinrings unterscheiden. Sie weisen eine vergleichbare antagonistische Wirkung auf (NK17, Graphik re. unten). Was die sich über die Verringerung des Tumorwachstums erschließbare agonistische Wirkung betrifft, übertreffen RD7 und RD37 ausweislich des *in vivo*-Assays Bicalutamid (NK17, Graphik re. S. Mitte; vgl. NK14, Bl. 14 links ohne Angabe zur Struktur von RD7).

Der Vergleich beider Verbindungen zueinander deutet für RD37 allerdings eine über einen längeren Zeitraum höhere Aktivität an. Ohne weitergehende Überlegungen zur Signifikanz dieser Unterschiede anstellen zu müssen, berücksichtigt das Fachteam den Informationsgehalt dieser Graphik und wird nicht motiviert, den schon hinsichtlich der Biostabilität als vorteilhaft nachgewiesenen Cyclobutylring aufzugeben. Hinzu kommt, dass RD7 und RD37 zwei Verbindungen mit in p-Position befindlichen Methylsubstituenten am „rechten Phenylring“ sind, welche sich von den im „rechten Phenylring“ anders substituierten Verbindungen RD131 bis RD162 signifikant unterscheiden. Eine Übertragbarkeit der Versuchsbefunde ist damit nicht zu erwarten.

In Summe kann die Bewertung aller RD7 und RD37 betreffenden Graphiken in NK17 den Austausch von Cyclobutyl gegen 2-Propyl nicht anregen. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der Verbindung RU59063 (NK17, Graphik im Zentrum und re. oben). Wie ausgeführt wurde, wirkt RU59063 agonistisch, ist hinsichtlich des „linken Phenylrings“ und des Thiohydantoinrings identisch mit RD7, unterscheidet sich aber, wie auch die Verbindung RD7, signifikant von RD162 im „rechten“ Teil

des Moleküls. Damit fehlt NK17 jedwede Information, die eine Erfolgserwartung hinsichtlich der physiologischen Wirkung beim Austausch von Cyclobutyl gegen 2-Isopropyl in RD162 begründen würde.

ee) Aus den genannten Gründen und wegen der wenigen Informationen zum Agonismus, welche NK14 und NK17 bieten, ergibt sich auch keine andere Bewertung, wenn diese Dokumente wechselseitig kombiniert als Ausgangspunkte herangezogen werden, ggf. in Kombination mit dem Fachwissen.

ff) Die weiter von den Klägerinnen in das Verfahren eingeführten, vorliegend unberücksichtigt gebliebenen Druckschriften liegen noch ferner ab, sind nicht von den Klägerinnen aufgegriffen worden und auch im Übrigen nicht zu berücksichtigen (vgl. BGH, Urteil vom 28. November 2023, X ZR 83/21, Rn. 36 – Tretkurbeleinheit).

7. Die auf eine Zusammensetzung enthaltend die Verbindung RD162' nach Patentanspruch 1 und ihre jeweiligen medizinischen Indikationen gerichteten nebengeordneten Patentansprüche und die auf diese zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 18 zeichnen sich durch die patentfähige Lehre des Patentanspruchs 1 aus und haben mit diesem Bestand.

III.

Da das dem angegriffenen Schutzzertifikat DE 12 2013 000 155 zugrunde liegende Streitpatent NK2 für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland Bestand hat, ist auch der auf Art. 15 Abs. 1 lit. c) der Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (ABl. L 152 vom 16. Juni 2009, S. 1) gestützte Antrag auf dessen Nichtigkeitklärung unbegründet.

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 Satz 2 PatG i. V. m. §§ 91 Abs. 1, 100 Abs. 1, 101 Abs. 1 ZPO.

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

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufung ist innerhalb eines Monats nach Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber innerhalb eines Monats nach Ablauf von fünf Monaten nach Verkündung, durch einen in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwalt oder Patentanwalt als Bevollmächtigten schriftlich oder in elektronischer Form beim Bundesgerichtshof, Herrenstr. 45 a, 76133 Karlsruhe, einzulegen.

Berner Dr. Münzberg Dorn Dr. Freudenreich Dr. Wagner
(zugleich für die
krankheitsbedingt
an der
Unterschriftsleistung
gehinderte Richterin
Berner).

Bundespatentgericht

3 Ni 20/23 (EP)

(Aktenzeichen)

Verkündet am

8. April 2025

Köglesperger

Justizamtsinspektorin

als Urkundsbeamtin der Geschäftsstelle

Beglaubigt

Köglesperger

Justizamtsinspektorin

als Urkundsbeamtin der Geschäftsstelle