



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am  
12. Januar 2017

...

3 Ni 17/15 (EP)  
verbunden mit  
3 Ni 18/15 (EP)

---

**(Aktenzeichen)**

**In der Patentnichtigkeitssache**

...

**gegen**

...

**betreffend das europäische Patent 1 250 138**  
**(DE 601 14 145)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 12. Januar 2017 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, den Richter Kätker, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Wagner

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 250 138 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

## **Tatbestand**

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 8. Januar 2001 als internationale Patentanmeldung PCT/GB2001/000049 beim Europäischen Patentamt in englischer Sprache angemeldeten und mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten Patents EP 1 250 138 (Streitpatent), das die Priorität der britischen Anmeldungen GB 0000313 vom 10. Januar 2000 und GB 0008837 vom 12. April 2000 in Anspruch nimmt und vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 601 14 145 geführt wird. Das Streitpatent, das in vollem Umfang und hilfsweise beschränkt mit sechs Hilfsanträgen verteidigt wird, trägt die Bezeichnung "Fulvestrant Formulation" ("Fulvestrant Formulierung") und umfasst in der beschränkt aufrechterhaltenen Fassung 31 Patentansprüche, deren nebengeordnete Patentansprüche 1, 2, 4, 18, 19, 23 und 24 wie folgt lauten (vgl. SP):

"1. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the formulation comprises fulvestrant in a ricinoleate vehicle, a pharmaceutically acceptable non-aqueous ester solvent, and a pharmaceutically acceptable alcohol, and wherein the formulation is adapted for attaining a therapeutically significant blood plasma fulvestrant concentration for at least 2 weeks.

2. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the formulation comprises fulvestrant, 30 % or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 1 % weight of a pharmaceutically-acceptable non-aqueous ester solvent miscible in a ricinoleate vehicle per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle so as to prepare a formulation which is capable after

injection of attaining a therapeutically significant blood plasma fulvestrant concentration for at least 2 weeks.

4. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the pharmaceutical formulation comprises fulvestrant, 30 % or less weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, at least 1 % weight of a pharmaceutically-acceptable non-aqueous ester solvent miscible in a ricinoleate vehicle per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle so as to prepare a formulation of at least 45 mgml<sup>-1</sup> of fulvestrant.

18. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the pharmaceutical formulation comprises fulvestrant, 15-25 % weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, 10-25 % weight of a pharmaceutically-acceptable non-aqueous ester solvent miscible in a ricinoleate vehicle per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle so as to prepare a formulation of at least 45 mgml<sup>-1</sup> of fulvestrant.

19. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the pharmaceutical formulation comprises fulvestrant, 17-23 % weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, 12-18 % weight of pharmaceutically-acceptable non-aqueous ester solvent miscible in a ricinoleate vehicle per

volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle so as to prepare a formulation of at least  $45 \text{ mgml}^{-1}$  of fulvestrant.

23. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the pharmaceutical formulation comprises fulvestrant, 15-25 % weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, 10-25 % weight of benzyl benzoate in a ricinoleate vehicle per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle so as to prepare a formulation of at least  $45 \text{ mgml}^{-1}$  of fulvestrant.

24. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the pharmaceutical formulation comprises fulvestrant, 17-23 % weight of a pharmaceutically-acceptable alcohol per volume of formulation, 12-18 % weight of benzyl benzoate in a ricinoleate vehicle per volume of formulation and a sufficient amount of a ricinoleate vehicle so as to prepare a formulation of at least  $45 \text{ mgml}^{-1}$  of fulvestrant."

In deutscher Sprache lauten sie:

"1. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die Formulierung Fulvestrant in einer Ricinoleat-Trägersubstanz, ein pharmazeutisch annehmbares nichtwässriges Esterlösungsmittel und

einen pharmazeutisch annehmbaren Alkohol umfasst, und wobei die Formulierung zur Erzielung einer mindestens 2 Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma hergerichtet ist.

2. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die Formulierung Fulvestrant, 30 Gew.-% oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols, bezogen auf das Volumen der Formulierung, mindestens 1 Gew.-%, bezogen auf das Volumen der Formulierung, eines pharmazeutisch annehmbaren nichtwässrigen Esterlösungsmittels, das in einer Ricinoleat-Trägersubstanz mischbar ist, und eine ausreichende Menge einer Ricinoleat-Trägersubstanz, um eine Formulierung herzustellen, die nach Injektion zur Erzielung einer mindestens 2 Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma fähig ist.

4. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die pharmazeutische Formulierung Fulvestrant, 30 Gew.-% oder weniger eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols, bezogen auf das Volumen der Formulierung, mindestens 1 Gew.-%, bezogen auf das Volumen der Formulierung, eines pharmazeutisch annehmbaren nichtwässrigen Esterlösungsmittels, das in einer Ricinoleat-Trägersubstanz mischbar ist, und eine ausreichende Menge einer Ricinoleat-Trägersubstanz enthält, um

eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

18. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die pharmazeutische Formulierung Fulvestrant, 15-25 Gew.-% eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 10-25 Gew.-%, bezogen auf das Volumen der Formulierung, eines pharmazeutisch annehmbaren nichtwässrigen Esterlösungsmittels, das in einer Ricinoleat-Trägersubstanz mischbar ist, und eine ausreichende Menge einer Ricinoleat-Trägersubstanz enthält, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

19. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die pharmazeutische Formulierung Fulvestrant, 17-23 Gew.-% eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 12-18 Gew.-%, bezogen auf das Volumen der Formulierung, eines pharmazeutisch annehmbaren nichtwässrigen Esterlösungsmittels, das in einer Ricinoleat-Trägersubstanz mischbar ist, und eine ausreichende Menge einer Ricinoleat-Trägersubstanz enthält, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

23. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Repro-

duktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die pharmazeutische Formulierung Fulvestrant, 15-25 Gew.-% eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 10-25 Gew.-% Benzylbenzoat in einer Ricinoleat-Trägersubstanz, bezogen auf das Volumen der Formulierung, und eine ausreichende Menge einer Ricinoleat-Trägersubstanz enthält, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

24. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die pharmazeutische Formulierung Fulvestrant, 17-23 Gew.-% eines pharmazeutisch annehmbaren Alkohols, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 12-18 Gew.-% Benzylbenzoat in einer Ricinoleat-Trägersubstanz, bezogen auf das Volumen der Formulierung, und eine ausreichende Menge einer Ricinoleat-Trägersubstanz enthält, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen."

Wegen des Wortlauts der unmittelbar oder mittelbar auf die Patentansprüche 1, 2, 4, 18, 19, 23 und 24 rückbezogenen Patentansprüche wird auf die nach dem Einspruchsverfahren geänderte Patentschrift EP 1 250 138 B2 verwiesen.

Die Klägerinnen, die das Streitpatent in vollem Umfang angreifen, machen die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Patentfähigkeit und der mangelnden Ausführbarkeit geltend. Die Klägerin zu 1. stützt ihr Vorbringen u. a. auf folgende Dokumente:

- NIK9** EP 0 346 014 B1
- NIK10** McLeskey, S. W., et al., Clinical Cancer Research 1998, 4, S. 697 bis 711
- NIK11** Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, Interlocutory decision in opposition proceedings betreffend EP-B-1 250 138 vom 27. Januar 2015
- NIK14** Avis, K. E., et al. (Eds.), "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 1", 2. Aufl., Marcel Dekker, Inc., New York 1992, S. 173, 174 und 192
- NIK15** Howell, A., et al., The Lancet, 1995, 345, S. 29 und 30
- NIK16** Howell, A., et al., British Journal of Cancer, 1996, 74, S. 300 bis 308
- NIK20** Dukes, M., et al., Journal of Endocrinology, 1992, 135, S. 239 bis 247
- NIK23** Howell, A., et al., European Journal of Cancer, 1998, 34 (Supplement 5), S19, Summary 74
- NIK31** Wang, Y.-C. J. und Kowal, R. R., Journal of the Parenteral Drug Association 1980, 34, S. 452 bis 462
- NIK33** Graf, E., und Beyer, C., "Propädeutische Arzneiformenlehre", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1993, S. 21
- NIK34** Budavari, S., et al. (Eds.), "The Merck Index", 11. Aufl., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1989, S. 176, Nr. 1141
- NIK35** Urteil des schweizerischen Bundespatentgerichts vom 10. August 2016 (S2016\_007)
- NIK38** Vorläufige Stellungnahme der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts v. 30. November 2016 im Einspruchsverfahren gegen das Europäische Patent EP 2 266 573 B1

Zusätzlich hat die Klägerin zu 2. (neben weiteren identisch mit der Klägerin zu 1. eingereichten Dokumenten) die Entgegenhaltungen

**NIK42** Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, Decision to maintain the European patent EP 1 250 138 in amended form, 11. Juni 2015

**NIK43** US 5,183,814 A

als "NiK2" bzw. "NiK6" angeführt (wegen der nahezu identischen Bezeichnungen beider Klägerinnen ("NIK..." / "NiK...") bei abweichender Nummerierung im Folgenden als "NIK42" bzw. "NIK43" benannt).

Die Klägerinnen sind der Ansicht, dass die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche des Streitpatents von der Druckschrift NIK10 neuheitsschädlich vorweggenommen seien. Die Druckschrift offenbare eine Formulierung von Fulvestrant in einer Ricinoleat-Trägersubstanz, die mit Ethanol, Benzylalkohol und Benzylbenzoat zusätzlich die pharmazeutisch annehmbaren Komponenten Alkohol und Esterlösungsmittel aufweise. Auch die Eignung des Wirkstoffs Fulvestrant zur Behandlung von Brustkrebs werde darin offenbart, soweit dies östrogenabhängiges Tumorwachstum betreffe. Die in NIK10 nicht explizit genannte intramuskuläre Verabreichung der Fulvestrant-Formulierung beim Menschen sei zum Prioritätszeitpunkt die in der Praxis allgemein übliche Applikation beim therapeutischen Einsatz öliger Formulierungen gewesen und werde daher vom Fachmann mitgelesen. Da die in NIK10 beschriebene Formulierung mit derjenigen des einzigen Beispiels des Streitpatents übereinstimme, insbesondere hinsichtlich ihrer Wirkstoffkonzentration, müsse sie zwangsläufig auch eine mindestens zwei Wochen anhaltende therapeutisch signifikante Fulvestrantkonzentration im Blutplasma bewirken.

Weiter macht die Klägerin zu 1. eine offenkundige Vorbenutzung durch eine - ohne Geheimhaltungsverpflichtung erfolgte - Übergabe einer streitpatentgemäßen Fulvestrant-Formulierung an das Autorenteam der NIK10 und Verwendung durch der Formulierung durch diese geltend. Wie sich aus dieser Druck-

schrift ergebe, offenbare die übergebene Formulierung nahezu sämtliche Merkmale des Patentansprüche 1 und 4 des Streitpatents. Es sei davon auszugehen, dass die Formulierung als Humanarzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs oder Erkrankungen des Reproduktionstraktes entwickelt und dass diese Zweckbestimmung im Verlauf der Übergabe gegenüber dem Autorenteam ebenso erwähnt worden sei wie die intramuskuläre Verabreichung und die Erzielung einer mindestens zwei Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma. Näheres könne die Klägerin zu 1. derzeit nicht vortragen, da die Vorgänge Gegenstand eine Fact-Discovery-Verfahrens zwischen der Beklagten und einem Schwesterunternehmen der Klägerin zu 1. seien, in dem – auf Betreiben der Beklagten - eine Vertraulichkeitsanordnung ergangen sei.

Ferner machen die Klägerinnen mangelnde erfinderische Tätigkeit unter Verweis auf die Druckschrift NIK16 in Kombination mit NIK10 geltend.

Die Druckschrift NIK16 eigne sich als Ausgangspunkt, da sie bereits wichtige Informationen über die verwendete Formulierung offenbare, nämlich die Verwendung des Wirkstoffs Fulvestrant zur erfolgreichen Therapie von Brustkrebs, die Dosierung und die Depotwirkung der Formulierung, die Plasmakonzentrationen sowie die intramuskuläre Verabreichung einer Rhizinusöl-basierten Formulierung mit einer Löslichkeit von umgerechnet 50 mg/ml. Bei der Suche nach einer geeigneten Formulierunsrezeptur stoße der Fachmann auf die im gleichen Fachgebiet liegende Druckschrift NIK10. Diese offenbare eine Formulierung, die mit derjenigen des Streitpatents identisch sei. Die Offenbarung einer solchen, vergleichsweise komplexen Formulierung, die nach dem Inhalt der Druckschrift zudem von der Vorgängerin der Beklagten als einem forschenden Pharmazieunternehmen zur Verfügung gestellt worden sei, erzeuge die besondere Aufmerksamkeit der Fachwelt und fordere dazu heraus, sie im Routineversuch zu testen.

Auch eine Kombination der Druckschriften NIK9 mit NIK10 lege den Gegenstand des Streitpatents nahe, ebenso wie die Druckschriften NIK10 oder NIK43 jeweils in Verbindung mit dem Fachwissen. Zudem seien nach Auffassung der Kläge-

rin zu 2. die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche durch eine Kombination der Druckschriften NIK16 mit der NIK43 (= Familienmitglied der NIK9) unter Berücksichtigung des Fachwissens, dokumentiert in NIK14, nahegelegt.

Die weiteren Patentansprüche 2 bis 31 des Streitpatents beruhen ebenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit gegenüber der Kombination der Dokumente NIK9 und NIK10. Das gleiche gelte für die Patentansprüche 4 bis 31 gegenüber einer Kombination des Dokuments NIK10 mit dem allgemeinen Fachwissen.

Entsprechendes gelte für die Gegenstände der Hilfsanträge. Insbesondere sei das in Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 5 enthaltene Merkmal einer mindestens zwei Wochen anhaltenden Fulvestrantkonzentration im Blutplasma von mindestens  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  bereits ein inhärentes Merkmal der nahegelegten Formulierung des Streitpatents in seiner mit Hauptantrag verteidigten beschränkt aufrecht erhaltenen Fassung und könne die erfinderische Tätigkeit somit nicht begründen.

Nach Auffassung der Klägerin zu 1. ist die Erfindung zudem nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Die mit drei Lösungsmittelkomponenten sehr allgemein definierte Formulierung ermögliche es nicht, mit zumutbarem Aufwand jede einzelne, unter die Ansprüche fallende Formulierung auffinden zu können. Auch enthalte das Patent keine allgemeine Lehre, die etwa die Herrichtung rhizinusölbasierter Formulierungen für eine intramuskuläre Verabreichung zur Erzielung therapeutisch signifikanter Fulvestrantkombinationen erlaube.

Für den Fall, dass der Senat die erfinderische Tätigkeit des Gegenstands der Patentansprüche gemäß Hilfsantrag 5 der Beklagten als gegeben ansieht, machen beide Klägerinnen hierfür ebenfalls den Nichtigkeitsgrund der mangelnden Ausführbarkeit geltend, da das Streitpatent dann nicht offenbare, mit welchen Maßnahmen der Erfolg des zusätzlichen Merkmals von Hilfsantrag 5, nämlich die Er-

zielung einer therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma von mindestens 8,5 ng/ml für mindestens 2 Wochen, erreicht werden könne.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 1 250 138 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise beantragt sie sinngemäß,

die Klagen gegen das Streitpatent mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent im Umfang des Patentanspruchs 30 mit Rückbezug auf Patentanspruch 1, jeweils in der beschränkt aufrecht erhaltenen Fassung, bestehen bleibt,

weiter hilfsweise die Klagen mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung eines der Hilfsanträge 1 bis 5 gemäß Schriftsatz vom 19. August 2016 erhält.

Gemäß dem erstmals in der mündlichen Verhandlung gestellten Hilfsantrag, den die Beklagte im Hinblick auf die Reihenfolge der Hilfsanträge als ersten Hilfsantrag gestellt hat (im Folgenden: Hilfsantrag 1a), wird das Patent hilfsweise allein mit Patentanspruch 30 in der beschränkt aufrechterhaltenen Fassung verteidigt, wobei dieser nur auf Patentanspruch 1 (ebenfalls in der beschränkt aufrechterhaltenen Fassung) rückbezogen ist.

Gemäß "Hilfsantrag 1", identisch eingereicht mit Schriftsätzen vom 15. Juli 2016 und vom 19. August 2016 (im Folgenden: Hilfsantrag 1b), wird in den Patentan-

sprüchen 1, 2, 4, 18, 19, 23, und 24 jeweils die Wortfolge "... zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts ..." ersetzt durch die Wortfolge

"... zur Behandlung von Brustkrebs".

Die Patentansprüche 1, 2, 4, 18, 19, 23, und 24 gemäß Hilfsantrag 2 entsprechen den gleich nummerierten Patentansprüchen des Hilfsantrags 1 mit dem Unterschied, dass es jeweils nach der Wortfolge "mittels intramuskulärer Verabreichung" lautet:

"... an einen Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, wobei die Formulierung gelöstes Fulvestrant ..."

Die Patentansprüche gemäß Hilfsantrag 3 entsprechen den Patentansprüchen des Hilfsantrags 2 mit dem Unterschied, dass die Patentansprüche 4, 18, 19 und 23 bis 26 gestrichen werden, wobei die Nummerierung und die Rückbezüge der weiteren Patentansprüche angepasst wird.

Die Patentansprüche gemäß Hilfsantrag 4 lauten:

"1. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung von Brustkrebs mittels intramuskulärer Verabreichung an einen Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, wobei die Formulierung gelöstes Fulvestrant, 10 Gew.-% Ethanol, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 10 Gew.-% Benzylalkohol, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 15 Gew.-% Benzylbenzoat, bezogen auf das Volumen der Formulierung, und eine ausreichende Menge an Rhizinusöl enthält, um eine Formulierung mit mindestens 45 mgml<sup>-1</sup> Fulvestrant herzustellen.

2. Die Verwendung wie in Anspruch 1 beansprucht, wobei die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung 250 mg beträgt und das Gesamtvolumen der Formulierung 5 ml ist.

3. Die Verwendung wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht, wobei die Formulierung in einer Spritze oder einem Fläschchen enthalten ist."

Die Patentansprüche gemäß Hilfsantrag 5 lauten:

"1. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung von Brustkrebs mittels intramuskulärer Verabreichung, wobei die Formulierung Fulvestrant in einer Ricinoleat-Trägersubstanz, einen pharmazeutisch annehmbaren Alkohol, der ein Gemisch aus 10 Gew.-% Ethanol, bezogen auf das Volumen der Formulierung, und 10 Gew.-% Benzylalkohol, bezogen auf das Volumen der Formulierung, darstellt, und 15 Gew.-% Benzylbenzoat, bezogen auf das Volumen der Formulierung, umfasst, und wobei die Ricinoleat-Trägersubstanz Rhizinusöl ist und die Formulierung zur Erzielung einer mindestens 2 Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma von mindestens  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  hergerichtet ist.

2. Die Verwendung wie in Anspruch 1 beansprucht, wobei die Formulierung in einer Spritze oder einem Fläschchen enthalten ist."

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin in allen Punkten entgegen. Sie verweist auf folgende Dokumente:

- HE1** McLeskey, S., Declaration vom 1. Oktober 2014
- HE2** Gellert, P. R., Eidesstattliche Versicherung vom 22. September 2015 mit Anlagen
- HE3** Forth, W., et al. (Eds.), "Pharmakologie und Toxikologie", 5. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim, 1990, S. 35 bis 39
- HE4** Urteil des Oberlandesgerichts Düsseldorf vom 19. Februar 2016 (I – 2 U 54/15)
- HE5** Schaupp, K., Gutachten vom 22. Oktober 2015 mit Anlage
- HE6** Schaupp, K., Ergänzungsgutachten vom 28. Oktober 2015
- HE7** Stein, R. C., et al., Br. J. Cancer 1990, 61, S. 451 bis 453
- HE8** Pschyrembel, W. , "Klinisches Wörterbuch", Walter de Gruyter, Berlin 1982, S. 871, "Ovarektomie"
- HE9** Pschyrembel, W., "Klinisches Wörterbuch", Walter de Gruyter, Berlin 1982, S. 1253, "Uterus"
- HE10** Aulton, M. E. (Ed.), " Pharmaceutics: The science of dosage form design", Churchill Livingstone, New York 1988, S. 1 bis 13
- HE11** Windholz, M., et al. (Eds.), The Merck Index, 9. Aufl., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., USA, 1976, S. 31, 148 und 1294
- HE12** Wakeling, A. E., et al., Cancer Res. 1991, 51, S. 3867 bis 3873
- HE13** Wakeling, A. E. und Bowler, J., J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1992, 43, S. 173 bis 177
- HE14** Wakeling, A. E., Breast Cancer Research and Treatment 1993, 25, S. 1 bis 9
- HE15** Dukes, M., et al., J. Endocrinology 1992, 135, S. 239 bis 247
- HE16** Chatterjee, S. und Johnson, D. C., Life Sciences, 1993, 53, S. 1625 bis 1630
- HE17** DeFriend, D. J., et al., Cancer Res. 1994, 54, S. 408 bis 414
- HE18** Huynh, H. T. und Pollak, M., Cancer Res. 1993, 53, S. 5585 bis 5588
- HE19** Wade, G. N., et al., Am. J. Physiol. 1993, 265, R1399 bis R1403
- HE20** Osborne, C. K., et al., J. Nat. Cancer Inst., 1995, 87, S. 746 bis 750
- HE21** Parczyk, K., et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1997, 63, S. 309 bis 316

- HE22** Dipippo, V. A. und Powers, C. A., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, S. 142 bis 148
- HE23** Lundeen, S. G., et al., Endocrinology 1997, 138, S. 1552 bis 1558
- HE24** Chwalisz, K., et al., Human Reproduction Update 1998, 4, 570 bis 583
- HE25** Al-Matubsi, H. Y., et al., Animal Reproduction Science 1998, 51, S. 81 bis 96
- HE26** Sibonga, J. D., et al., Endocrinology 1998, 139, S. 3736 bis 3742
- HE27** Martel, C., et al., Endocrinology 1998, 139, S. 2486 bis 2492
- HE28** Robertson, J. F. R., et al., The Breast 1997, 6, S. 186 bis 189
- HE29** Rote Liste 1999, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf: Nolvadex® und Arimidex®
- HE30** Gupta, P. K. und Brazeau, G. A., "Injectable Drug Development: Techniques to Reduce Pain and Irritation", Kapitel 11 & 17, Interpharm Press, Denver Colorado 1999, S. iii bis xii, 215 bis 266, 401 bis 421
- HE31** Lopatin, P. V. et al., Pharm. Chem. J. [Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal] 1972, 6, S. 724 bis 733
- HE32** Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts vom 27. November 2008 (EP-B-1250138)
- HE33** Rechtbank Den Haag, Entscheidung vom 27. Juli 2016 (C/09/513437/KG ZA 16-779)
- HE33A** Englische Übersetzung von HE 33
- HE34** Juzgado Mercantil No. 4 Barcelona, Entscheidung vom 28. Juli 2016 (Fulvestrant, Medida Cautelar No. 24/2016-MI)
- HE34A** Englische Übersetzung von HE 34
- HE35** United States Patent and Trademark Office, Entscheidung vom 14. Dezember 2016 (Case IPR2016-01325)
- HE36** Illum, L., Expert Report vom 18. Januar 2015
- HE37** Sawchuck, R. J., Declaration under 37 C.F.R. § 1.132 vom 13. Januar 2012

- HE38** Sawchuk, R. J., Declaration in support of patent owners preliminary response (Case IPR2016-01325) vom 5. Oktober 2016
- HE39** Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, Vorläufige Stellungnahme vom 30. November 2016 im Einspruchsverfahren gegen das Europäische Patent EP 2 266 573 B1
- HE40** Stellungnahme zur vorläufigen Meinung im Einspruchsverfahren zu EP-B-2 266 573 (ohne Angabe der Autoren und des Datums), S. 1 bis 7
- HE41** Landgericht Düsseldorf, Urteil vom 12. Dezember 2016 (4c O 48/16)
- HE42** Internetausdruck aus der Internetseite <http://web.archive.org/web/20011101015951/http://www.aacr.org> vom 9. September 2015, 2 Seiten

Die Beklagte ist der Meinung, dass das Streitpatent ausführbar offenbart und patentfähig sei.

So sei der Gegenstand des Streitpatents über seinem gesamten Bereich hinweg ausführbar, zumal es ein Ausführungsbeispiel offenbare.

Er sei auch neu. Insbesondere sei er nicht durch die Druckschrift NIK10 vorweggenommen, da diese nicht die Behandlung gutartiger oder bösartiger Erkrankungen der Brust oder des Reproduktionstraktes, die intramuskuläre Verabreichung und die Erzielung einer mindestens 2 Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma offenbare. Diese nicht explizit offenbarten Merkmale werde der Fachmann auch nicht mitlesen.

Die von der Klägerin zu 1. vorgebrachte offenkundige Vorbenutzung liege nicht vor und sei von ihr noch nicht einmal ansatzweise bewiesen, abgesehen davon, dass der Vortrag der Klägerin zu 1. auch spekulativ sei. Zudem widerspreche es der - auch damaligen - Praxis der Beklagten, Informationen aus ihrer Forschungsabteilung ohne explizite oder implizite Vertraulichkeitsverpflichtung einem Forscherteam zugänglich zu machen. Sie habe den Autoren der NIK10 dabei auch

nicht Informationen über die intramuskuläre Anwendung oder die Anwendung zur Behandlung von Brustkrebs beim Menschen der übergebenen Formulierung mitgeteilt. Klarstellend sei anzumerken, dass die Anordnung der Vertraulichkeit (Protective Order) in dem von der Klägerin genannten amerikanischen Discovery-Verfahren aufgrund einer entsprechenden Parteivereinbarung getroffen worden sei.

Die Gegenstände des Streitpatents beruhten auch auf erfinderischer Tätigkeit. Im Gegensatz zur Auffassung der Klägerinnen stelle die Druckschrift NIK16 keinen geeigneten Ausgangspunkt für die Verbesserung des Standes der Technik dar. Diese Studie über Langzeitwirksamkeit und Toxizität des Antiöstrogens Fulvestrant bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs und Pharmakokinetik der verwendeten Formulierung offenbare schon keine nacharbeitbare Lehre. Über die verwendete Formulierung erfahre der Fachmann lediglich, dass es sich um eine Fulvestrant-Formulierung auf Basis von Rhizinusöl handle. Nur durch unzumutbares Herstellen und Ausprobieren einer unendlich großen Zahl an denkbaren Zusammensetzungen auf Rhizinusölbasis wäre er vielleicht auf die in NIK16 verwendete Formulierung gestoßen und hätte dies nicht einmal nachprüfen können.

Selbst wenn man die NIK16 fehlerhaft als Ausgangspunkt heranzöge, so habe der Fachmann keinen Anlass gehabt, diese mit der Druckschrift NIK10 zu kombinieren. Er hätte diesen wissenschaftlichen Artikel zur biochemischen Grundlagenforschung schon nicht konsultiert. Denn die NIK10 befasse sich nicht mit der Behandlung von Menschen sondern mit der Aufklärung eines Mechanismus zum Tumorwachstum. Hierbei seien verschiedene Formulierungen mit extrem hoher Fulvestrant-Konzentration lediglich subkutan an Mäuse verabreicht worden. Die Rhizinusöl-basierte Formulierung sei zudem in der Druckschrift NIK10 unter mehreren weiteren Formulierungen weder besonders hervorgehoben noch überhaupt eindeutig beschrieben. Allein aus der Vorformulierung könne auch nicht auf eine fertige Arzneimittelformulierung geschlossen werden. Hierfür hätte sie der Fachmann vielmehr sehr aufwändig untersuchen und testen müssen. Zudem lasse sich der Druckschrift eine erfolgreiche Verwendbarkeit der Formulierung am

Menschen zur Behandlung einer Krankheit wie Brustkrebs gerade nicht entnehmen. Es sei im Gegenteil die wissenschaftliche und damit entmutigende Aussage der Druckschrift, dass bestimmte Tamoxifen-resistente, mit Fibroblasten-Wachstumsfaktor transfizierte MCF-7 Zellen u.a. auch gegenüber Fulvestrant resistent seien. Aus der NIK10 folge daher keine angemessene Erfolgserwartung für die Lösung des Problems. Ergänzend verweist die Beklagte auf die Entscheidung BGH GRUR 2016, 1260 – Yttrium-Aluminium-Granat. Insofern beruhten die Betrachtungen der Klägerinnen auf einer rückschauenden Betrachtungsweise.

Dies gelte auch dann, wenn die laut dem Inhalt der NIK10 von ihr übergebene Rhizinusöl-basierte Formulierung – wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung eingeräumt hat – tatsächlich mit der späteren Arzneimittelformulierung gemäß dem Streitpatent identisch war. Denn diese Tatsache sei nicht in der NIK10 offenbart und der Fachmann habe auch angesichts des Inhalts der NIK10, in der diese Formulierung ohne Angabe weiterer Daten nur für Tierversuche bei der Grundlagenforschung verwendet worden sei, nicht auf eine fertige Arzneimittelformulierung schließen können.

Dementsprechend eigne sich die NIK10 auch nicht als Ausgangspunkt für den Fachmann zur Verbesserung des Standes der Technik.

Auch ausgehend von der Druckschrift NIK9, die sich vom Streitgegenstand durch das Fehlen eines nichtwässrigen Esterlösungsmittels, der streitpatentgemäßen Depotwirkung und der aufgezeigten Indikation unterscheide, wäre der Fachmann nicht ohne erfinderisch tätig werden zu müssen, zum Gegenstand des Streitpatents gelangt. Insbesondere hätte er sie nicht mit der Druckschrift NIK10 kombiniert, da diese – wie oben dargelegt – keine angemessene Erfolgserwartung vermitteln würde.

Schließlich habe die angeführte Kombination der NIK16 mit der NIK43 unter Berücksichtigung des Fachwissens ebenfalls nicht nahe gelegen. Der Fachmann hätte dazu noch einen Teil des Benzylalkohols in der in NIK43 offenbarten Ful-

vestrant-Formulierung durch Benzylbenzoat ersetzen müssen. Dies sei unrealistisch, zumal Fulvestrant in Benzylbenzoat wesentlich schlechter löslich sei als in Benzylalkohol und im Übrigen auch nicht von der zur Dokumentation des Fachwissens herangezogenen NIK14 erwähnt werde. Auch bei dieser Kombination bestehe daher keine angemessene Erfolgserwartung für den Fachmann.

### **Entscheidungsgründe**

Die auf die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Ausführbarkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 b) EPÜ) und der mangelnden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 a) EPÜ) gestützte Klage ist zulässig und erweist sich auch als begründet.

#### **I.**

**1.1.** Das Streitpatent betrifft die Verwendung von  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfanyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (INN-Name: Fulvestrant, in der Fachliteratur auch oft als ICI 182 780 bezeichnet) zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts, wobei Fulvestrant in einer Ricinoleat-Trägersubstanz gelöst ist, die zusätzlich mindestens einen Alkohol und ein in der Ricinoleat-Trägersubstanz mischbares nichtwässriges Esterlösemittel enthält (vgl. nach dem Einspruchsverfahren geänderte Streitpatentschrift EP 1 250 138 B2, im Folgenden mit **SP** abgekürzt, Patentansprüche 1, 4, 18, 19, 23 und 24 sowie S. 3 Abs. [0001]).

Gemäß der Streitpatentschrift ist der Östrogen-Entzug bei der Behandlung gut- oder bösartiger Erkrankungen der Brust und des Reproduktionstrakts grundlegend. Dieser auch Deprivation genannte Entzug wird durch eine operative, strahlentherapeutische oder medikamentöse Behandlung sowie durch Verwendung von Aromataseinhibitoren erzielt. Alternativ dazu wird Östrogen mit Antiöstrogenen antagonisiert, die kompetitiv an Östrogenrezeptoren (= ER)

binden. Herkömmliche nicht-steroidale Antiöstrogene wie Tamoxifen sind aufgrund deren partiellen Agonismus allerdings in ihrer Effektivität eingeschränkt. Bei der Suche nach neuen Verbindungen mit hoher Affinität zur Bindung an ER, ohne dabei die normalen transkriptionellen Hormonantworten und Folgemanifestationen von Östrogenen herbeizuführen, wurden steroidale Analoga von Östradiol mit einer Alkylsulfanylseitenkette an der Position  $7\alpha$  gefunden. Dazu zählt auch Fulvestrant, das auf Grundlage seiner antagonistischen Aktivität gegenüber reinen Östrogenen und seiner gegenüber anderen Antiöstrogenen signifikant erhöhten antiöstrogenen Potenz von besonderem Interesse ist. Fulvestrant bindet mit einer Östradiol-ähnlichen Affinität an ER und blockiert *in vitro* vollständig die wachstumsstimulierende Wirkung von Östradiol auf humane Brustkrebszellen. Zugleich blockiert es die uterotrope Wirkung von Östradiol und zeigt keinerlei östrogenähnliche stimulierende Aktivität, die für Tamoxifen charakteristisch ist.

Daher kann es eine verbesserte therapeutische Aktivität bieten, insbesondere hinsichtlich einer schnelleren, vollständigen oder länger anhaltenden Tumorrückbildung und einer weniger häufigen bzw. langsameren Resistenzentwicklung. Da Fulvestrant zudem im Tierversuch bei sich nicht auf die Knochendichte und die Gonadotropinausschüttung auswirkenden Dosen eine maximale Uterusrückbildung erzielt, ist es von klinisch äußerster Bedeutung. Da es weiterhin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, blockiert es auch nicht die Hypothalamus-ER und führt nicht zu Hitzewallungen und anderen Symptomen der Menopause (vgl. SP S. 3 Abs. [0002] bis [0009]).

Allerdings ist Fulvestrant ein besonders lipophiles Molekül und seine Löslichkeit in Wasser extrem niedrig. Daher ist es schwer zu formulieren. Kommerziell erhältliche injizierbare Retard-Formulierungen von Steroiden verwenden ein Öl als Lösungsmittel und zusätzliche Hilfsstoffe wie Benzylbenzoat, Benzylalkohol und Ethanol und erzielen eine anhaltende Freisetzung über Zeiträume von 1 bis 8 Wochen (vgl. SP S. 3 Abs. [0011] bis S. 4 Abs. [0013]). Eine bekannte Injektionsformulierung von Fulvestrant auf Ölbasis enthält zur Formulierung von 50 mg Fulvestrant mit 400 mg Benzylalkohol in einer ausreichenden Menge an

Rhizinusöl eine für die großtechnische Herstellung zu hohe Alkoholkonzentration. Des Weiteren ist zwar die Löslichkeit von Fulvestrant in dem für Steroide bekanntermaßen guten Lösungsmittel Rhizinusöl signifikant besser als in anderen getesteten Ölen, aber nicht dafür ausreichend, dass Fulvestrant allein in Rhizinusöl in einer für die therapeutische Wirkung ausreichenden Menge gelöst werden kann. Denn für die therapeutisch signifikante Freisetzungsrates und der dazu notwendigen Menge von 250 mg Fulvestrant wäre ein Volumen von 10 ml Rhizinusöl erforderlich. Derzeit empfehlen aber Richtlinien für die intramuskuläre Applikation nicht mehr als 5 ml Flüssigkeit (vgl. SP, S. 7 Abs. [0014] bis [0018]).

**1.2.** Dem Streitpatent liegt - übereinstimmend mit der Auffassung der Parteien - die Aufgabe zugrunde, Fulvestrant in einer wirksamen und verträglichen Formulierung bei der Behandlung von gut- und bösartigen Erkrankungen der Brust und des Reproduktionstrakts zu verwenden.

**1.3.** Die Aufgabe wird durch die Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung gut- oder bösartiger Erkrankungen der Brust und des Reproduktionstrakts mittels intramuskulärer Verabreichung gemäß den Patentansprüchen 1, 2, 4, 18, 19, 23 und 24 gelöst, von denen der Patentanspruch 1 folgende Merkmale aufweist:

#### Patentanspruch 1

- 1.1 Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung
- 1.2 zur Behandlung gut- oder bösartiger Erkrankungen der Brust oder des Reproduktionstrakts
- 1.3 mittels intramuskulärer Verabreichung,
- 1.4 wobei die Formulierung Fulvestrant
- 1.5 in einer Ricinoleat-Trägersubstanz,
- 1.6 ein pharmazeutisch annehmbares nichtwässriges Esterlösungsmittel

- 1.7 und einen pharmazeutisch annehmbaren Alkohol umfasst,
- 1.8 und wobei die Formulierung zur Erzielung einer mindestens 2 Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma hergerichtet ist.

**1.4.** Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um einen pharmazeutischen Technologen (Galeniker) mit Hochschulausbildung und mehrjähriger praktischer Erfahrung auf dem Gebiet der Formulierung von Steroidverbindungen, der mit einem Mediziner der Fachrichtung Gynäkologie in einem Team zusammenarbeitet (vgl. BGH GRUR 2012, 482 - Pfeffersäckchen).

## II.

Das Streitpatent ist wegen fehlender Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 Int-PatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ) nichtig.

1. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 mag ausführbar sein, da das Streitpatent ein Formulierungsbeispiel angibt und in der Figur 1 das *in vivo*-Freisetzungsprofil und damit die Wirkung der streitpatentgemäßen Formulierung im Tierversuch aufzeigt (vgl. SP S. 11/12 Abs. [0056] und [0057] sowie Fig. 1 i. V. m. S. 11 Abs. [0048]), so dass der Fachmann aufgrund dieser Angaben ohne erfindarisches Zutun und ohne unzumutbare Schwierigkeiten in der Lage sein dürfte, die Lehre des Patentanspruchs in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen so zu verwirklichen, dass der angestrebte Erfolg erreicht wird (vgl. Schulte, PatG, 9. Aufl., § 34 Rn. 355, 356, 358 sowie BGH GRUR 2010, 916 – Klammernahtgerät).

2. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 mag auch neu sein.

a) Insbesondere dürfte er nicht durch die Druckschrift NIK10 vorweggenommen sein. Diese Druckschrift offenbart zwar eine Zusammensetzung, die wie die

streitpatentgemäß verwendete Zusammensetzung Fulvestrant in einer Ricinoleat-Trägersubstanz enthält, die neben Rhizinusöl die pharmazeutisch annehmbaren Alkohole Benzylalkohol und Ethanol sowie das pharmazeutisch annehmbare nichtwässrige Esterlösungsmittel Benzylbenzoat umfasst (vgl. NIK10 S. 698 re. Sp. vorle. Abs.). Allerdings zeigt NIK10 lediglich die subkutane Applikation dieser Fulvestrant-Zusammensetzung an Mäusen auf (vgl. NIK10 S. 698 re. Sp. vorle. Abs. und S. 701 Fig. 1), so dass dieser Druckschrift nicht unmittelbar und eindeutig die intramuskuläre Verabreichung einer Fulvestrant-haltigen Zusammensetzung an Menschen zu entnehmen sein dürfte.

**b)** Der Gegenstand des Streitpatents dürfte auch nicht durch die von den Klägerinnen geltend gemachte Vorbenutzung, nämlich die in der NIK10 erwähnte Zurverfügungstellung einer Rhizinusöl-basierten Fulvestrant-Formulierung, vorweggenommen worden sein.

So bestehen Zweifel, ob die Übergabe an und die Benutzung durch das Forscherteam um McLeskey überhaupt eine öffentliche Zugänglichkeit der Formulierung begründet hat. Bei dem Forscherteam um McLeskey handelte es sich um einen überschaubaren, geschlossenen Personenkreis. Wird einem solchen Kreis von einem Pharmahersteller eine als zukünftiges Arzneimittel bestimmte Formulierung übergeben, so wird – unabhängig vom Fehlen einer ausdrücklichen Vertraulichkeitsvereinbarung – regelmäßig von einer stillschweigenden Vertraulichkeitserwartung, insbesondere einer Erwartung auszugehen sein, Veröffentlichungen über diese Formulierung in der Phase der Erforschung und der Zulassung der Arzneimittelformulierung nicht ohne Absprache mit dem Arzneimittelhersteller vorzunehmen. Dass es im vorliegenden Fall zu einer hinsichtlich einer Veröffentlichung ungewollten Übergabe und Benutzung der Formulierung gekommen ist, wäre dann – bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der NIK10 – unschädlich.

Zudem ist der klägerische Vortrag, wonach sowohl die intramuskuläre Verabreichung der gebrauchsfertig hergerichteten Fulvestrant-Formulierung im Menschen erörtert worden sei, als auch die (erhoffte) Erzielung einer mindestens zwei Wo-

chen anhaltenden therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma, erkennbar rein spekulativ. Dies gilt gerade auch vor dem Hintergrund der dann durchgeführten und in NIK10 dokumentierten Versuche, in denen die Formulierung Mäusen subkutan, wöchentlich und zudem in erheblichen, über therapeutische Versuche erkennbar hinausgehenden Dosen gespritzt wurde.

**3.** Die Ausführbarkeit und die Neuheit der Gegenstände des Streitpatents können indes dahingestellt bleiben, da die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche des Streitpatents in seiner beschränkt aufrechterhaltenen Fassung jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhen.

Zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe, Fulvestrant in einer wirksamen und verträglichen Formulierung bei der Behandlung von gut- oder bösartigen Erkrankungen der Brust und des Reproduktionstrakts zu verwenden, konnte der Fachmann von der NIK16 ausgehen.

NIK16 betrifft eine erfolgreiche klinische Studie zur Langzeitwirksamkeit und Toxizität von intramuskulär verabreichten Fulvestrant (in NIK16 als ICI 182 780 bezeichnet) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs (vgl. NIK16 u. a. S. 300 Abstract, re. Sp. 3. Abs. und S. 306 re. Sp. 1e. Abs.). In diesem Zusammenhang zeigt NIK16 eine langwirksame Formulierung von Fulvestrant auf der Basis von Rhizinusöl auf, die einmal im Monat intramuskulär appliziert wird und somit eine Depotwirkung aufweist. Die verabreichte Menge an Fulvestrant hat bei 4 Patientinnen im ersten Monat 100 mg und ab dem zweiten Monat 250 mg in jeweils 5ml Formulierung betragen. Bei den übrigen 15 untersuchten Patientinnen ist von Anfang an 250 mg Fulvestrant in 5 ml Formulierung appliziert worden (vgl. NIK16 S. 301 re. Sp. Abs. 1).

Nachdem die Formulierung der Fulvestrant-Injektionslösung in NIK16 nicht im Detail angegeben ist, war der Fachmann veranlasst, bei der Suche nach einer geeigneten Formulierung für den Wirkstoff Fulvestrant nach bekannten Formulierungen Ausschau zu halten, die der Zusammensetzung der Formulierung aus NIK16

entsprechen, also auf Rhizinusöl basieren und 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung enthalten. Dabei ist er auf die NIK10 gestoßen, eine Druckschrift, die sich mit Untersuchungen zur Tamoxifen-Resistenz bei der Brustkrebsbehandlung beschäftigt und damit im einschlägigen Fachgebiet liegt (vgl. NIK10 u. a. S. 697 "Abstract"). In NIK10 wird eine bereits vorformulierte Fulvestrant-Formulierung auf Rhizinusölbasis angegeben, die neben Rhizinusöl Ethanol, Benzylalkohol und Benzylbenzoat enthält (vgl. NIK10 S. 698 re. Sp. vorle. Abs.). Somit umfasst die Fulvestrant-Formulierung gemäß NIK10 mit dem Gemisch aus Ethanol und Benzylalkohol pharmazeutisch annehmbare Alkohole und mit Benzylbenzoat ein pharmazeutisch annehmbares nichtwässriges Esterlösungsmittel. Bei Verwendung dieser aus NIK10 bekannten Fulvestrant-Formulierung mit den streitpatentgemäßen Merkmalen 1.4 bis 1.7 zur Behandlung von Brustkrebs gemäß der Studie NIK16 ist daher der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 nahe gelegt.

Entgegen der Auffassung der Beklagten, die darauf hinweist, dass die NIK16 keine genauen Angaben zur untersuchten Fulvestrant-Formulierung aufzeigt und deswegen nach Meinung der Beklagten Angaben zur Nacharbeitung der Lehre fehlen, weshalb sie der Fachmann nicht in Betracht gezogen hätte, hat dieser die Druckschrift als Ausgangspunkt für seine Überlegungen herangezogen. Insbesondere ist sein Interesse dadurch geweckt worden, dass nach NIK16 die Verabreichung von Fulvestrant keine Nebenwirkungen zeigte (vgl. NIK16 S. 303 re. Sp. Abs. 2). Zudem haben 13 der 19 untersuchten Patientinnen auf die Behandlung angesprochen (vgl. NIK16 S. 304/305 seitenübergr. Abs. bis S. 305 li. Sp. Abs. 2 und S. 306 re. Sp. le. Abs.). Die positiven Ergebnisse dieser klinischen Studie haben den Fachmann veranlasst, diese bei seinen Überlegungen zu berücksichtigen, und ihn motiviert, nach einer Fulvestrant-Formulierung zu suchen, die die Merkmale der in NIK16 verwendeten Formulierung aufweist, also auf Rhizinusöl als Trägersubstanz basiert und 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung enthält (vgl. NIK16 S. 301 re. Sp. Abs. 1). Mit diesen Rahmenbedingungen gibt die NIK16 zugleich Hinweise, worauf bei der Suche nach Fulvestrant-Formulierungen zu achten ist, um diese in einer Studie wie NIK16 einsetzen zu können.

Bei dieser Suche hat der Fachmann entgegen der Auffassung der Beklagten auch eine Literaturrecherche durchgeführt. Als Stand der Technik sind nach Art. 53 Abs. 2 EPÜ i. V. m. Art. 56 EPÜ schriftliche, mündliche oder sonstige Offenbarungen vor dem Anmelde- bzw. Prioritätstag bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit zu berücksichtigen (vgl. Schulte/Moufang, PatG, 9. Aufl., § 4 Rn. 11 und 12). Eine Unterscheidung zwischen leicht oder schwer aufzufindenden Dokumenten macht das Gesetz dabei nicht. Bei der Prüfung auf erfinderische Tätigkeit ist somit der gesamte Stand der Technik auf dem einschlägigen Fachgebiet zu berücksichtigen, wobei die Literatur seines Fachgebiets zum Wissen und Können des Fachmanns gehört (vgl. Schulte/Moufang, PatG, 9. Aufl., § 4 Rn. 40 und 41). Zudem ist die Literaturrecherche Teil des systematischen und methodischen Vorgehens des Fachmanns bei der Arzneimittelentwicklung. Dagegen spricht auch nicht, dass der Fachmann als erstes sein Fachwissen heranzieht, bevor er sich einer aufwändigen Literaturrecherche zuwendet (vgl. BPatG, Urteil vom 15. Juni 2010, S. 14 le. Abs. – 3 Ni 37/08 (EU)). Denn unabhängig davon, ob das Fachwissen dem Fachmann ohne Literaturrecherche zugänglich ist, gehört sowohl das allgemeine Fachwissen, also das allgemeine technische Grundlagenwissen, das ein Fachmann sich normalerweise im Rahmen seiner Ausbildung angeeignet hat, als auch der ggf. erst über eine Literaturrecherche zugängliche Stand der Technik zu dem für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit relevanten Wissen und Können des Fachmanns (vgl. Schulte/Moufang, PatG, 9. Aufl., § 4 Rn. 40 bis 42 i. V. m. § 34 Rn. 345).

Ebenso wenig kann der Einwand der Beklagten durchgreifen, der Fachmann finde die NIK10 weder auf, noch berücksichtige er sie, weil die in dieser Druckschrift offenbarte Fulvestrant-Formulierung abgesehen von Rhizinusöl als Trägersubstanz keine Gemeinsamkeiten mit der Fulvestrant-Formulierung der NIK16, insbesondere hinsichtlich der Depotwirkung, der Konzentration oder der i.m.-Verabreichung aufweise, und die NIK10 zudem nur die Antiöstrogenwirkung von Fulvestrant nicht aber dessen Wirkung gegen Brustkrebs offenbare. Denn zum einen ist die NIK10 bei einer Literaturrecherche im Zusammenhang mit den aus NIK16 vorgegebenen Stichwörtern Brustkrebs, ICI 182 780 und Rhizinusöl als Trä-

gersubstanz einer Fulvestrant enthaltenden Formulierung unmittelbar auffindbar, da alle diese Stichwörter in NIK10 ebenfalls verwendet werden (vgl. NIK10 u. a. S. 697 Abstract und S. 698 re. Sp. vorle. Abs.). Zum anderen hat der Fachmann die NIK10 auch deshalb berücksichtigt, weil NIK10 Fulvestrant/ICI 182 780 als alternatives Mittel zu dem Standardmittel Tamoxifen testet und durch die Zitierung der NIK16 zumindest indirekt auf die Wirksamkeit von Fulvestrant bei Brustkrebs hinweist (vgl. NIK10 S. 697 re. Sp. le. vollst. Satz, S. 697/698 seitenübergr. Satz i. V. m. S. 709 Literaturzitat 19).

Gegen eine Berücksichtigung der NIK10 spricht auch nicht, dass NIK10 zur Aufklärung eines möglichen Mechanismus der Tamoxifenresistenz bei Brustkrebs das östrogenunabhängige Tumorwachstum im Tierversuch untersucht (vgl. NIK10 S. 697 li. Sp. Abstract Satz 1 und re. Sp. Abs. 1) und als Ergebnis feststellt, dass Fulvestrant das östrogenunabhängige Tumorwachstum nicht hemmt (vgl. NIK10 S. 700/701 seitenübergr. Abs.). Dies besagt nämlich nicht, dass Fulvestrant bei Brustkrebs generell, insbesondere bei Brustkrebs mit östrogenabhängigen Tumorwachstum, nicht wirkt. Die Wirkung von Fulvestrant bei Brustkrebs ist dem Fachmann vielmehr aus einer Vielzahl von Dokumenten bereits bekannt (vgl. beispielsweise HE12 S. 3867 Abstract; HE13 S. 173 Summary; HE14 S. 1 Summary; HE17 S. 408 Abstract), was – wie schon angeführt – auch NIK10 durch den Verweis auf NIK16 anerkennt.

Für die Berücksichtigung der NIK10 spricht zudem, dass – worauf die NIK10, S. 698, re. Sp., vorl. Absatz, ausdrücklich hinweist - die Autoren für ihre Untersuchungen eine von einem forschenden Pharmaunternehmen vorformulierte Fulvestrant-Formulierung mit Rhizinusöl als Trägersubstanz erhalten haben. Insbesondere in Anbetracht des fachmännischen Wissens, dass Fulvestrant sehr lipophil ist (vgl. SP S. 3 Abs. [0011]), weshalb seine Formulierung nicht einfach ist, gibt diese „Herkunftsangabe“ in der NIK10 dem Fachmann den Hinweis, dass zur Herstellung dieser bereitgestellten Fulvestrant-Formulierung bereits eine galenische Entwicklung in dem Pharmaunternehmen stattgefunden haben muss. Er wird sich auch nicht daran stören, dass die Fulvestrant-Formulierung in NIK10 im Tierexpe-

riment verwendet worden ist. Denn zum Prioritätstag des Streitpatents hat es noch kein zugelassenes Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fulvestrant gegeben, so dass es sich bei sämtlichen im Stand der Technik offenbarten Fulvestrant-Formulierungen um experimentelle Formulierungen gehandelt hat, die sowohl für Tiere als auch für Menschen geeignet sein können. Somit hat der Fachmann aus der Tatsache, dass in NIK10 die Fulvestrant-Formulierung im Tierversuch verabreicht wird, nicht ausgeschlossen, diese Formulierung auch am Menschen testen zu können, zumal die im Tierversuch verwendete Formulierung Rhizinusöl als Trägersubstanz verwendet und Fulvestrant in derselben Konzentration von 50 mg/ml enthält, wie die in NIK16 bereits erfolgreich am Menschen eingesetzte Formulierung.

Aus demselben Grund kann auch das Argument nicht überzeugen, dass der Fachmann keine ausreichende Erfolgserwartung bei einer Auswahl der Fulvestrant-Formulierung aus NIK10 gehabt habe, wie sie der BGH zuletzt in der Entscheidung Yttrium-Aluminium-Granat fordere, zumal für die Überprüfung der Wirksamkeit dieser Fulvestrant-Formulierung ein komplexes und sehr aufwendiges Forschungsprogramm notwendig sei. Denn gerade dadurch, dass die Fulvestrant-Formulierung gemäß NIK10 dieselben stofflichen Eigenschaften aufweist, wie sie gemäß NIK16 gefordert sind, nämlich eine Wirkstoffkonzentration von  $50 \text{ mgml}^{-1}$  und Rhizinusöl als Trägersubstanz, und darüber hinaus die Formulierung von einem forschenden Pharmaunternehmen bereitgestellt worden ist, wird beim Fachmann eine ausreichende Erfolgserwartung vermittelt. Zudem wird im Gegensatz zu der angeführten BGH-Entscheidung, wonach im dort beurteilten Fall dokumentierte Eigenschaften nicht oder allenfalls begrenzt Auskunft über die Erfüllung spezifischer Anforderungen gegeben haben und diese nur durch aufwendige Versuche überprüft werden konnten (vgl. BGH GRUR 2016, 1260 – Yttrium-Aluminium-Granat), in NIK10 eine Fulvestrant-Formulierung offenbart, die im Tierversuch bereits erfolgreich zumindest hinsichtlich der antiöstrogenen Wirkung und damit der wesentlichen Eigenschaft von Fulvestrant untersucht worden ist (vgl. NIK10 S. 701/702 seitenübergr. Abs.).

Dass die Autoren der NIK10 in diesem Absatz nicht exakt beschreiben, welche der eingesetzten Fulvestrant-Formulierungen – in NIK10 wird Fulvestrant in zwei verschiedenen Formulierungen verwendet, die entweder auf Erdnussöl oder auf Rhizinusöl basieren – untersucht worden ist, spricht dabei nicht gegen die positive Wirksamkeitsuntersuchung der in Frage stehenden Fulvestrant-Formulierung. Denn gemäß den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis sind Kontrollexperimente von essentieller Bedeutung und unerlässlich zur Bewertung von Studienergebnissen insbesondere im Fall eines Negativ-Befunds wie in NIK10, da dort nur unter Sicherstellung des vollständigen Ausschlusses von Östrogeneffekten in den Tierversuchen Schlussfolgerungen auf das Östrogen-unabhängige Tumorwachstum möglich gewesen sind. Somit war es für den Fachmann offensichtlich, zumindest naheliegend, dass alle in NIK10 verwendeten Zubereitungen, also sowohl die Erdnussöl- als auch die Rhizinusöl-basierte Fulvestrant-Formulierung, den entsprechenden Kontrollexperimenten unterzogen worden sind, zumal der Artikel keinerlei Informationen enthält, die den Fachmann zur gegenteiligen Annahme veranlassen hätten.

Dass schließlich die Eignung der Fulvestrant-Formulierung für die humane Applikation in einem aufwendigen Forschungsprogramm überprüft werden muss, liegt in der Natur des Patentgegenstands, da letztendlich die Eignung von Arzneimitteln beim Menschen stets nur in aufwendigen klinischen Studien festgestellt werden kann, deren Durchführung wiederum zur alltäglichen Routinetätigkeit des pharmazeutischen Technologen als Mitglied des für das streitpatentgemäße Fachgebiet zuständigen Teams gehört. Die Erfolgserwartung für den Start derartiger Studien wird dabei in der Regel durch *in-vitro*-Experimente und anschließende Versuche an geeigneten Tiermodellen erzeugt. Vorliegend war die ausreichende Erfolgserwartung aber schon dadurch gegeben, dass gemäß NIK16 bereits klinische Studien am Menschen mit einer Fulvestrant-Formulierung erfolgreich durchgeführt werden konnten, die dieselben zentralen Formulierungsbestandteile aufweist, wie sie bei einer Formulierung aus NIK10 bekannt sind, und dass in NIK10 diese konkretisierte Formulierung im Tierversuch erfolgreich eingesetzt worden ist.

Der Beklagten ist zwar insoweit zu folgen, als nicht sämtliche antiöstrogen wirkenden Substanzen bei der Behandlung von Brustkrebs auch wirksam sind, so dass der Nachweis der antiöstrogenen Wirkung von Fulvestrant enthaltenden Zubereitungen in NIK10 kein Beweis für die Wirksamkeit bei Brustkrebs ist. Allerdings war dem Fachmann die Wirksamkeit von Fulvestrant bei der Behandlung von Brustkrebs bereits aus der Fachliteratur bekannt (vgl. beispielsweise HE12 S. 3867 Abstract; HE13 S. 173 Summary; HE14 S. 1 Summary; HE17 S. 408 Abstract). Zudem beschreibt die NIK10 selbst in der Einleitung die Verwendung von Fulvestrant als Alternative zu Tamoxifen bei der Behandlung von Brustkrebs und verweist in diesem Zusammenhang auch auf die erfolgreiche klinische Studie gemäß NIK16 (vgl. NIK10 S. 697 re. Sp. bis S. 698 li. Sp. Z. 5).

Auch wenn man in Betracht zieht, dass die Extrapolation der in den Versuchen der NIK10 an Mäusen applizierten Wirkstoffmenge zu sehr hohen Dosen beim Menschen führen würde, hat dies den Fachmann ebenfalls nicht von einer Berücksichtigung der NIK10 abgehalten. Zum einen war dem Fachmann eine mit Erfolg verwendete Dosis aus der NIK16, von der er ausgeht, bereits bekannt, so dass er keine Veranlassung hat, von dieser Dosis abzuweichen. Zum anderen wird in NIK10 die Fulvestrant-Formulierung zu dem Zweck eingesetzt, eventuell nach Ovariectomie und damit nach Entfernung der für die Östrogenbildung wichtigsten Organe durch extraovariell gebildetes Östrogen induziertes Tumorstadium auszuschließen (vgl. NIK10 S. 700 re. Sp. vorle. Abs. bis S. 701 Z. 2; vgl. auch Stellungnahme der Autorin in HE1 S. 2 Rn. 5). Um dies sicher zu stellen, haben die Autoren eine ausreichend hohe Dosis an Fulvestrant verwendet. Bei der Behandlung von Brustkrebs werden aber andere Ziele verfolgt, so dass die Dosis gemäß NIK10 für den Fachmann bei der Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe unbeachtlich war. Er hat vielmehr berücksichtigt, dass sowohl in NIK10 als auch in NIK16 trotz der deutlich unterschiedlichen Körpervolumina dieselbe Konzentration von 50 mg Fulvestrant pro ml Zusammensetzung verwendet worden ist.

Das Argument, dass in NIK10 bei den Gehaltsangaben der einzelnen Inhaltsstoffe nicht angegeben sei, ob es sich um Gewichtsprozent oder um Volumenprozent

handele, hat den Fachmann von der Berücksichtigung dieser Zusammensetzung bei der Lösung der streitpatentgemäßen Problemstellung ebenfalls nicht abgehalten. Denn gemäß Patentanspruch 1 sind in den Merkmalen 1.5 bis 1.7 keine Prozentangaben für die jeweiligen Bestandteile der verwendeten Formulierung vorgesehen, sondern lediglich die Bestandteile als solche spezifiziert. Diese entsprechen aber denen der Fulvestrant-Formulierung nach NIK10. Zudem zielt bei Injektions- und Infusionslösungen eine prozentuale Angabe in der Regel auf das Gewicht pro Volumen ab (vgl. beispielsweise NIK31 S. 452 re. Sp. Abs. 2 Satz 2; NIK33 S. 21 obere Tab. le. Eintrag). Dafür spricht auch die Angabe von 50 mg/ml Fulvestrant in NIK10, woraus sich nur eine Gewichtsprozentverteilung berechnen lässt. Außerdem geht der Fachmann aufgrund seines Wissens, dass Benzylbenzoat einen Schmelzpunkt bei 21°C besitzt und daher bei Raumtemperatur als Flüssigkeit schlecht handhabbar ist (vgl. NIK34 S. 176 re. Sp. Stichwort "1141. Benzyl Benzoate" Abs. 2 Z. 1 bis 2), bei einer Verwendung von Benzylbenzoat ohne weitere Angaben von einer Gewichtsprozentangabe aus. Aber selbst wenn dem Fachmann nicht von Anfang an klar gewesen sein sollte, ob es sich bei den Prozentangaben der Druckschrift NIK10 um Angaben "Volumen/Volumen" oder um Angaben "Masse/Volumen" handelt, hätte er lediglich zwei Formulierungen anstelle von einer Formulierung herstellen und auf ihre Eignung für die Applikation gemäß NIK16 überprüfen müssen. Er hätte dabei automatisch und ohne unzumutbaren Aufwand herausgefunden, dass die in Druckschrift NIK10 angesprochenen Angaben sich auf Masse pro Volumen beziehen.

Ebenso kann die Entwicklungsdauer für die streitpatentgemäß verwendete Fulvestrant-Formulierung und deren Markterfolg die erfinderische Tätigkeit nicht begründen. Denn solche Hilfserwägungen können eine erfinderische Tätigkeit für sich genommen weder begründen noch ersetzen. Sie können lediglich im Einzelfall Anlass geben, die im Stand der Technik bekannten Lösungen besonders kritisch daraufhin zu überprüfen, ob sie vor dem Hintergrund des allgemeinen Fachwissens hinreichende Anhaltspunkte für ein Naheliegen des Gegenstands der Erfindung bieten und nicht erst aus *ex-post*-Sicht eine zur Erfindung führende Anregung zu enthalten scheinen (vgl. BGH GRUR 2010, 44 – Dreinahtschlauchfolien-

beutel). Im vorliegenden Fall kann die von der Beklagten ins Feld geführte, auf einen großen Markterfolg gestützte Hilfserwägung nicht zu einer Feststellung der erfinderischen Tätigkeit führen, weil der Stand der Technik - wie vorstehend dargelegt - hinreichende Anregung gegeben hat, zu der Lehre der Anmeldung zu gelangen. In einem solchen Fall können Markterfolg und Nachahmung durch Mitbewerber den beim Studium des Falls anhand der Druckschriften gewonnenen ersten Eindruck von der mangelnden erfinderischen Tätigkeit wegen Naheliegens nicht wieder wenden (vgl. BGH GRUR 1991, 120 – Elastische Bandage).

Der lang andauernde Entwicklungsprozess der streitpatentgemäßen Lösung trotz der zeitlich weit zurückreichenden ersten Anmeldung von Fulvestrant (vgl. SP S. 3 Abs. [0010] und dort angegebene europäische Patentanmeldung EP 0 138 504) kann ebenfalls nicht das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit begründen (vgl. Busse, Patentgesetz, 8. Aufl., § 4 Rn. 179). Denn wie die Klägerinnen zutreffend vorgetragen haben, hat die Fachwelt seit der ersten Beschreibung von Fulvestrant in einem stetigen Entwicklungsprozess von einem oral zu verabreichenden Arzneimittel zu einem parenteral zu verabreichenden Therapeutikum mit Langzeitwirkung hingearbeitet. Insbesondere die Entwicklung nach der Abkehr von der oralen Applikation ist sehr gut am im Verfahren genannten Stand der Technik ausgehend von der HE12 aus dem Jahr 1991 über die NIK20 aus dem Jahr 1992 und weiter über die HE17 aus dem Jahr 1994 nachzuvollziehen. In den Jahren 1995, 1996 und 1998 wird dann von klinischen Studien berichtet (vgl. NIK15, NIK16 und NIK23). Dies zeigt, dass hier nicht von einer Stagnation im Stand der Technik die Rede sein kann. Vielmehr hat die Entwicklung Anregungen für eine Weiterentwicklung gegeben.

Die vorstehenden Ausführungen zur erfinderischen Tätigkeit stehen schließlich auch nicht in Widerspruch zu der Entscheidung HE41 des LG Düsseldorf im das Streitpatent betreffenden einstweiligen Verfügungsverfahren. Darin äußert das LG Düsseldorf zwar, dass die Zweifel, die die Entgegenhaltungen NIK16 und NIK10 am Rechtsbestand des Streitpatents erwecken, erheblich seien, dass diese aber unter Anwendung der vom OLG Düsseldorf entwickelten prozessualen Maß-

stäbe nicht durchgreifen (vgl. HE41 S. 26 Abs. 2). Nach diesen Maßstäben sei unter anderem der Rechtsbestand des geltend gemachten Patents einer im Eilverfahren gebotenen summarischen Prüfung zu unterziehen. Dabei sei anerkannt, dass der Rechtsbestand des Verfügungspatents grundsätzlich nur dann angenommen werden kann, wenn dieses bereits ein erstinstanzliches Einspruchs- oder Nichtigkeitsverfahren überstanden hat, in dem es eine positive Entscheidung einer dafür zuständigen und mit technischer Sachkunde ausgestatteten Einspruchs- oder Nichtigkeitsinstanz gibt (vgl. HE41 S. 14 Abs. 1). Im Streitfall hat zwar die mit technischer Sachkunde ausgestattete Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts in der Entscheidung NIK11/NIK42 das Streitpatent unter Würdigung der Druckschriften NIK16 und NIK10 aufrechterhalten (vgl. NIK11 v. a. S. 9 bis 10 Kap. 5.2 und 5.3). An diese Entscheidung fühlen sich aber andere ebenfalls sachkundig besetzte Einspruchskammern des Europäischen Patentamts nicht gebunden und sehen in der Zwischenzeit die in NIK11 vertretene Würdigung der Druckschriften NIK16 und NIK10 als nicht korrekt an (vgl. NIK38/HE39 S. 3/4 Abs. XIV.2. und S. 16 bis 18 Abs. XIV.6.3.). Das Dokument NIK38/HE39 wurde allerdings vom LG Düsseldorf in seiner Entscheidung aus prozessualen Gründen nicht berücksichtigt (vgl. HE41 S. 20 Mitte). Zudem sieht es NIK38/HE39 ebenso wie den qualifizierten Hinweis des Senats vom 19. Juli 2016 als vorläufige Stellungnahmen ohne rechtliche Bindung an, die zwar Zweifel am Rechtsbestand des Streitpatents erwecken, aber gegen das gewichtige Argument für die Bejahung des Rechtsbestands durch die rechtsbeständige positive Einspruchsentscheidung NIK42 nicht durchgreifen. Die abschließende Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit der streitpatentgemäßen Verwendung hinsichtlich der Dokumente NIK16 und NIK10 hat das LG Düsseldorf aber offengelassen, da dies von einem Verletzungsgericht insbesondere in einem Verfügungsverfahren nur sehr schwer zu leisten sei (vgl. HE41 S. 27 Abs. 2).

Auch die von der Beklagten angeführten Gerichtsentscheidungen HE33/HE33A und HE34/HE34A aus Spanien und den Niederlanden können an der oben dargelegten Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit nichts ändern (vgl. BGH GRUR 2010, 950 – Walzenformgebungsmaschine), da HE33/HE33A und HE34/HE34A

Entscheidungen im einstweiligen Verfügungsverfahren betreffen, in denen die Verletzungsgerichte regelmäßig von der Rechtsbeständigkeit des Verfügungspatents ausgehen. Derartige Beschlüsse lassen daher keine zwingenden Rückschlüsse auf die Entscheidungen in den anstehenden Hauptsacheverfahren zu (vgl. dazu auch NIK35 S. 5 Abs. 2 bis 4).

4. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag als geschlossenen Anspruchssatz versteht und das Streitpatent in der Reihenfolge Hauptantrag und Hilfsanträge 1a, 1b und 2 bis 5 verteidigt (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsvermittlungsverfahren II; BGH GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

### III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen 1a, 1b und 2 bis 5 erweisen sich ebenfalls als nicht patentfähig.

1. Der einzige Patentanspruch gemäß Hilfsantrag 1a unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 nach Hauptantrag durch eine Konkretisierung der Formulierungs-Bestandteile gemäß der Merkmale 1.5 bis 1.7, so dass diese folgendermaßen lauten:

- 1.5 in einer Ricinoleat-Trägersubstanz, die Rhizinusöl ist,
- 1.6 15 Gew.-% Benzylbenzoat, bezogen auf das Volumen der Formulierung, als pharmazeutisch annehmbares nichtwässriges Esterlösungsmittel und
- 1.7 ein Gemisch aus 10 Gew.-% Ethanol und 10 Gew.-% Benzylalkohol, jeweils bezogen auf das Volumen der Formulierung, als pharmazeutisch annehmbaren Alkohol umfasst,

Diese Konkretisierung ist nicht geeignet, die erfinderische Tätigkeit zu begründen. Denn die Fulvestrant-Formulierung gemäß NIK10 umfasst identische Bestandteile in denselben Anteilen wie die Merkmale 1.5 bis 1.7 des Hilfsantrags 1a, so dass die Überlegungen zur erfinderischen Tätigkeit bei der Prüfung des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag für den Patentanspruch nach Hilfsantrag 1a gleichermaßen gelten.

Insbesondere ist die vermeintlich nicht eindeutige Angabe der Prozentanteile der einzelnen Komponenten der Fulvestrant-Zusammensetzung in NIK10 kein Grund dafür, dass der Streitgegenstand gemäß dem Patentanspruch des Hilfsantrags 1a nicht naheliegt (vgl. NIK10 S. 698 vorle. Abs.). Denn wie bereits dargelegt, versteht der Fachmann die Prozentangaben in NIK10 aufgrund seines Fachwissens als Gewichtsprozentangaben und probiert im Zweifel die Fulvestrant-Zusammensetzung gemäß NIK10 sowohl unter der Annahme von Gewichtsprozentangaben als auch unter der Annahme von Volumenprozentangaben aus.

Auch die Argumentation der Beklagten, es gebe viel mehr Hilfsstoffe für eine Fulvestrant-Formulierung als die drei beanspruchten und der Fachmann hätte Benzylbenzoat darüber hinaus nicht ausgewählt, da Fulvestrant in diesem ausweislich der Tabelle 2 des Streitpatents im Gegensatz zu vielen anderen Steroiden schlecht löslich sei, kann nicht durchgreifen. Denn zum einen ist die Löslichkeit von Fulvestrant in Benzylbenzoat ein Ergebnis des Streitpatents, das dem Fachmann zum Prioritätstag noch nicht bekannt war, weshalb er keinen Anlass hatte, Benzylbenzoat aus seinen Überlegungen auszuschließen, zumal die Löslichkeitsverbessernde Wirkung von Benzylbenzoat bei der Formulierung von lipophilen Steroiden in öligen Zubereitungen der Fachwelt bekannt gewesen ist (vgl. z. B. NIK14 S. 192 Abs. 3 und 4). Zum anderen ist eine Fulvestrant-Formulierung mit den streitpatentgemäßen Hilfsstoffen in exakt denselben Mengenanteilen als vorformulierte Zubereitung eines forschenden Pharmaunternehmens aus NIK10 bekannt, weshalb es für den Fachmann keinen Grund gab, diese Zubereitung mit den drei explizit aufgezeigten Hilfsstoffen nicht zu berücksichtigen.

2. Im Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1b ist die streitpatentgemäße Verwendung gegenüber dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag im Merkmal 1.2 nunmehr auf die Behandlung von Brustkrebs gerichtet. Da die Behandlung von Brustkrebs mit Fulvestrant sowohl aus NIK16 als auch aus NIK10 bekannt ist (vgl. NIK16 u. a. S. 300 "Summary"; vgl. NIK10 u. a. S. 697 re. Sp. Abs. 1 bis S. 698 li. Sp. Satz 1), gilt für Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1b dieselbe Argumentation wie für den Patentanspruch 1 nach Hauptantrag, so dass die Verwendung gemäß Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 1b ebenfalls nahe gelegen hat.

3. Die jeweiligen Patentansprüche 1 der Hilfsanträge 2 und 3 sind identisch. Sie unterscheiden sich aber vom Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1b durch Ergänzungen in den Merkmalen 1.3 und 1.4, so dass diese Merkmale folgende Fassung erhalten:

- 1.3 mittels intramuskulärer Verabreichung an einen Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, wobei
- 1.4 die Formulierung gelöstes Fulvestrant.

Das ergänzte Merkmal 1.3 ist aus NIK16 bekannt, weil diese Druckschrift die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenen Brustkrebs durch i.m. Injektion einer Fulvestrant-Formulierung auf Rhizinusölbasis betrifft (vgl. NIK16 S. 301 li. Sp. le Abs. und re. Sp. Abs. 1). Im Übrigen gehört die Überprüfung der vollständigen Auflösung von Fulvestrant in der Formulierung gemäß NIK10 zum routinemäßigen Vorgehen des Fachmanns, da nur eine vollständige Auflösung von Fulvestrant die gezielte Dosierung bei der Applikation erlaubt. Somit sind auch die präzisierten Merkmale 1.3. und 1.4 des jeweiligen Patentanspruchs 1 gemäß den Hilfsanträgen 2 und 3 nicht geeignet, die erfinderische Tätigkeit der streitpatentgemäßen Verwendung zu begründen.

4. Der Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 4 enthält eine Kombination der Merkmale 1.1 bis 1.7 des Patentanspruchs nach Hilfsantrag 1a und des Patentan-

spruchs 1 nach den Hilfsantrag 2 und ist zusätzlich im Merkmal 1.8 folgendermaßen abgeändert:

- 1.8 und wobei die Formulierung eine ausreichende Menge an Rhizinusöl enthält, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

NIK16 appliziert bei 15 Patientinnen monatlich 250 mg Fulvestrant in einer 5 ml i.m. Injektion, woraus sich die Konzentration von  $50 \text{ mgml}^{-1}$  errechnet (vgl. NIK16 S. 301 re. Sp. Abs. 1). Dieselbe Konzentration gibt NIK10 *expressis verbis* für die Fulvestrant-Formulierung auf Rhizinusölbasis an (vgl. NIK10 S. 698 re. Sp. vorle. Abs.). Damit wird durch die Kombination dieser beiden Druckschriften eine Fulvestrant-Formulierung mit  $50 \text{ mgml}^{-1}$  nahegelegt, die die Konzentrationsvorgabe des Merkmals 1.8 nach Hilfsantrag 4 erfüllt. Da für die übrigen Merkmale des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 4 dieselbe Argumentation wie für die Patentansprüche 1 der Hilfsanträge 1a und 2 gilt, ist auch der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4 mangels erfinderischer Tätigkeit nicht patentfähig.

**5.1.** Schließlich umfasst der Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 5 eine Kombination der Merkmale 1.1 bis 1.7 des Patentanspruchs nach Hilfsantrag 1a und des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 1b und ist im Merkmal 1.8 folgendermaßen präzisiert:

- 1.8 und wobei die Formulierung zur Erzielung einer mindestens 2 Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma von mindestens  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  hergerichtet ist.

Auch mit der nunmehr beanspruchten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma hat die streitpatentgemäße Verwendung nahe gelegen. Die NIK16 gibt als maximale Werte  $C_{\text{max}}$  für die Blutplasmakonzentration an Fulvestrant  $10,5$  bis  $12,8 \text{ ngml}^{-1}$  und als minimale Werte einen Monat nach der Applikation  $3,1$  bis  $5,6 \text{ ngml}^{-1}$  an (vgl. NIK16 S. 302 spaltenübergr. Abs.). Damit richtet die NIK16 das Augenmerk

des Fachmanns auf die Plasmakonzentration im beanspruchten Bereich. Dabei wird sich der Fachmann an den  $C_{\max}$ -Werten aus NIK16 als Obergrenze orientieren, von der ausgehend er sich im angegebenen Konzentrationsintervall die für die Behandlung von Brustkrebs optimale Blutplasmakonzentration an Fulvestrant sucht. Zugleich wird er die  $C_{\max}$ -Werte als Obergrenze einhalten, um der Gefahr von Überdosierungen und damit verbundenen unerwünschten Nebenreaktionen vorzubeugen. Davon ausgehend anhand von Dosisfindungsstudien sodann die beanspruchte Untergrenze für die Fulvestrantkonzentration im Blutplasma von  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  zu ermitteln, mit der die angestrebte Wirkung erreicht wird und die mindestens zwei Wochen anhalten soll, erfordert kein erfinderisches Zutun. Vielmehr sind solche Versuche dem fachmännischen Können und somit der Routinetätigkeit zuzuordnen (vgl. BPatG GRUR 2010, 50 – Cetirizin). Somit ist auch das präzisierte Merkmal 1.8 gemäß Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 5 nicht geeignet, die erfinderische Tätigkeit der streitpatentgemäßen Verwendung zu begründen.

Hiergegen spricht auch nicht die in NIK16 aufgestellte Hypothese, dass gegebenenfalls niedrigere Dosen als in dieser Druckschrift wirksam sein könnten (vgl. NIK16 S. 305 Abs. 3 le. Satz). Denn zum einen relativiert NIK16 bereits in demselben Satz diese Hypothese, da NIK16 darin weitere klinische Studien fordert, um die Wirksamkeit niedrigerer Dosen nachzuweisen. Zum anderen hätte sich der Fachmann zunächst an den Blutplasmaspiegelwerten orientiert, mit denen in NIK16 erfolgreiche Ergebnisse erzielt worden sind. Mit welchen Dosen er dann erfolgreich die streitpatentgemäße Aufgabe lösen kann, ist aber weder im Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 5 explizit beansprucht noch kann dies eine erfinderische Tätigkeit begründen, da Dosisfindungsstudien wie bereits ausgeführt zur Routinetätigkeit des Fachmanns gehören.

**5.2.** Ein bestandsfähiger Teil des Streitpatents ist für den Senat auch nicht in dem Gegenstand des nachgeordneten Patentanspruchs 2 gemäß Hilfsantrag 5 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihm ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Ein solcher ist auch nicht ersichtlich, zumal parenterale Formulierungen üblicherweise und bekanntermaßen in einer Spritze oder einem

Fläschchen bzw. einer Ampulle aufbewahrt werden. Dieser Patentanspruch ist daher ebenfalls nicht patentfähig.

#### IV.

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.

#### V.

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwältin oder Patentanwältin oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwalt oder Patentanwalt unterzeichnet und innerhalb eines Monats beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung.

Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde.

Schramm

Kätker

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Dr. Wagner

prä