



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

3 Ni 12/20 (EP)

hinzuverbunden

3 Ni 13/21 (EP)

(AktENZEICHEN)

Verkündet am
29. September 2021

...r

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 2 305 255

(DE 602 43 587)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 29. September 2021 durch den Richter Schwarz als Vorsitzenden, die Richterinnen Werner und Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger sowie die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Wagner

f ü r R e c h t e r k a n n t :

- I. Das europäische Patent 2 305 255 wird im Umfang des Patentanspruchs 12 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 3. Dezember 2002 angemeldeten und unter Inanspruchnahme der Priorität aus der amerikanischen Anmeldung US 334609 P vom 3. Dezember 2001 auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilten europäischen Patents 2 305 255 (Streitpatent).

Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen 602 43 587 geführte Streitpatent trägt die Bezeichnung „Aryl urea compounds in combination with other cytostatic or cytotoxic agents for treating human cancers“ (in Deutsch laut Streitpatentschrift: „Arylharnstoff-Verbindungen in Kombination mit anderen zytostatisch oder zytotoxisch wirksamen Stoffen zur Behandlungen menschlicher Krebserkrankungen“) und umfasst in der erteilten Fassung den Verwendungsanspruch 1, auf den die Patentansprüche 2 bis 11 unmittelbar oder mittelbar zurückbezogen sind, sowie den mit den vorliegenden Nichtigkeitsklagen allein angegriffenen Stoffanspruch 12, der in der Verfahrenssprache und auf Deutsch laut Streitpatentschrift wie folgt lautet:

12. Aryl urea compound, which is a tosylate salt of N-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)urea.

12. Arylharnstoff-Verbindung, die ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist.

Mit ihren Nichtigkeitsklagen verlangen die Klägerinnen die teilweise Nichtigerklärung des Streitpatents im Umfang des Anspruch 12 wegen fehlender Patentfähigkeit. Die Beklagte verteidigt ihr Patent im angegriffenen Umfang in der erteilten Fassung sowie in den Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 4 vom 25. März 2021. In den Fassungen der Hilfsanträge lautet der angegriffene Patentanspruch 12 jeweils wie folgt:

Hilfsantrag 1

12. Arylharnstoff-Verbindung, die ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist zur oralen Verabreichung.

Hilfsantrag 2

12. Verwendung einer Arylharnstoff-Verbindung, die ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist, in einer oralen Verabreichungsform.

Hilfsantrag 3

12. Arylharnstoff-Verbindung, die ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist, in Form einer Tablette.

Hilfsantrag 4

12. Verwendung einer Arylharnstoff-Verbindung, die ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist, in Form einer Tablette zur Behandlung von Krebs.

Die Parteien haben zur Stützung ihres Vorbringens unter anderem folgende Druckschriften eingereicht (Nummerierung und Kurzzeichen von den Parteien vergeben,

bei Angabe desselben Dokuments durch beide Klägerinnen wird im Folgenden die NiK-Nummerierung der Klägerin zu 1) verwendet):

- NiK1 [= KNK1]** EP 2 305 255 B1 (Streitpatent)
- KNK2** EP 2 305 255 A1 (Offenlegungsschrift zum Streitpatent)
- NiK2 [= KNK4]** J.F. LYONS et al., Endocrine-Related Cancer 2001, 8, 219-225
- NiK3 [= KNK5]** C. Chandra Kumar et al., Expert Opin. Emerging Drugs 2001, 6(2), 303-315
- NiK4 [= KNK3]** WO 00/42012 A 1
- NiK5 [= KNK6]** M. E. Aulton, "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", Churchill Livingstone, 1988, reprinted 1994, Kapitel 13 "Preformulation", 223-253
- NiK7 [= KNK11]** US 60/334,609 (Prioritätsschrift des Streitpatents)
- NiK8 [= KNK13]** T. B. Lowinger et al., Current Pharmaceutical Design 2002, 8, 2269-2278
- NiK9 [= KNK14]** S. J. Hotte et al., Current Pharmaceutical Design 2002, 8, 2249-2253
- NiK11 [= KNK7]** R. J. Bastin, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435
- NiK14 [= KNK9]** Experimentelle Daten zur Auflösung von Sorafenib-Tosylat im Vergleich zur freien Sorafenib-Base, eingereicht von der Patentinhaberin im Einspruchsverfahren betreffend das Familienmitglied EP 1 450 799 vor dem EPA
- NiK16 [= KNK8]** European Patent Assessment Report der EMA zum Produkt Nexavar® aus dem Jahr 2006
- KNK19** Chemical Abstracts Service, Auszug aus der Datenbank "Scifinder" zur CAS Registry Nr. 284461-73-0, ohne Datum, 2 Seiten
- NIB3 [= KNK16]** Eidesstattliche Versicherung Prof. Dr. R... vom 28. Juli 2020 mit 2 Anlagen

- NIB5** M. E. Aulton (Hrsg.), *Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design*, 2. Aufl. 2002, S. 113-138
- NIB12** Declaration von Prof. Dr. F... vom 15. August 2021, 10 Seiten
- NIB12 Exhibit 2** Strumberg, D. et al., *Proceedings of ASCO 2001*, 20, S. 83a, General Poster 330
- NIB12 Exhibit 3** Amidon, G.L. et al., *Pharmaceutical Research* 1995, 12, S. 413-420
- NIB15** Sucker, H. et al. (Eds.), *"Pharmazeutische Technologie"*, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 2. Aufl., 1991, S. 144-173
- NIB16A** LG München I, Endurteil vom 26.07.2021 – 21 O 9793/21
- NIB16B** LG München I, Endurteil vom 11.08.2021 – 21 O 10225/21
- NIB16C** LG München I, Endurteil vom 06.09.2021 – 21 O 10318/21

Die Klägerinnen sind der Auffassung, das Streitpatent sei im angegriffenen Umfang nicht patentfähig. Die Aufgabe des Streitpatents, die in Bezug auf Anspruch 12 nicht näher ausformuliert sei, könne allenfalls darin bestehen, ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Sorafenib bereitzustellen, da das Streitpatent die Bereitstellung des Tosylatsalzes des Wirkstoffs Sorafenib nicht als eigenständige Erfindung ansehe und die Löslichkeit bzw. Auflösung des Sorafenibs bzw. der Sorafenib-Salze an keiner Stelle angesprochen sowie die orale Bioverfügbarkeit des Sorafenibs nicht als problematisch angesehen werde. Der angegriffene Anspruch 12 betreffe lediglich Sorafenib-Tosylat, das in Absatz [0060] des Streitpatents auch als „Compound A“ bezeichnet werde. Hierzu offenbare das Streitpatent in den Beispielen 1 bis 5 präklinische in vivo-Versuche mit Maus-Tumormodellen, in denen den Mäusen Sorafenib-Tosylat in Kombination mit verschiedenen zytotoxischen bzw. zytostatischen Wirkstoffen (Camptosar[®], Gemzar[®], Navelbine[®], DOX, Iressa[®]) mit dem Ziel verabreicht worden sei, um mögliche Wechselwirkungen zwischen diesen Wirkstoffen in der Chemotherapie festzustellen, und führe zur Verabreichung von Sorafenib-

Tosylat als Einzelwirkstoff ("single agent") aus, dass dieser gut verträglich sei und keinen signifikanten Gewichtsverlust sowie keine Letalität verursacht habe.

Der Gegenstand von Anspruch 12 beruhe ausgehend von der NiK2 in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen oder der NiK5 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Denn die NiK2 offenbare, dass es sich bei Sorafenib um einen Raf-Kinase-Inhibitor handle, der in klinischen Versuchen bereits Wirksamkeit gegen verschiedene Tumore gezeigt habe und von den Patienten auch gut vertragen werde. Da die NiK2 aber nicht ausdrücklich beschreibe, dass Sorafenib in Form des Tosylatsalzes verabreicht worden sei, unterscheide sie sich vom Gegenstand des Anspruchs 12 des Streitpatents nur darin, dass letzterer die Bereitstellung des Wirkstoffs Sorafenib in Form eines Tosylatsalz betreffe. Da die Bereitstellung von Wirkstoffen in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen, die auch Tosylatsalze umfassen, aber zur Standardpraxis des Fachmanns gehöre und somit auch im Falle von Sorafenib ohne weiteres naheliegend sei, mangle es Anspruch 12 des Streitpatents schon aus diesem Grund an erfinderischer Tätigkeit. Als Fachmann sei dabei ein Team von Fachleuten anzusehen, das aus einem medizinischen Chemiker und einem Pharmakologen oder Mediziner bestehe, die jeweils über langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Entwicklung und Verwendung von Anti-Krebs-Mitteln verfügten. Darüber hinaus gehöre es zum allgemeinen Fachwissen dieses Fachmanns, dass die Bereitstellung eines schwer wasserlöslichen Wirkstoffs in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes die Löslichkeit des Wirkstoffs verbessere, was etwa in den Druckschriften NiK5 und NiK11 erläutert sei. Da es sich bei Sorafenib um einen Wirkstoff in klinischer Entwicklung gehandelt habe, habe der Fachmann im Hinblick auf eine mögliche Zulassung des Wirkstoffs auch Veranlassung gehabt, dessen Löslichkeit zu bestimmen. Der Fachmann habe die geringe Löslichkeit von Sorafenib, bei dem es sich um einen schwer wasserlöslichen Wirkstoff handle, bereits zu Beginn der Entwicklung des Wirkstoffs notwendigerweise feststellen müssen. Deshalb sei es für den Fachmann naheliegend gewesen, den Wirkstoff in ein pharmazeutisch verträgliches Salz zu überführen, um dessen Lös-

lichkeit zu verbessern. Wie sich NiK5 und NiK11 entnehmen lasse, sei die Bereitstellung des Wirkstoffs in Form eines Tosylatsalzes dabei eine naheliegende Option gewesen. Daher sei der Gegenstand des Anspruchs 12 des Streitpatents ausgehend von der NiK2 in Verbindung mit dem in der NiK5 dokumentierten allgemeinen Fachwissen naheliegend gewesen. Dem stünden die Ausführungen in dem von der Beklagten vorgelegten Gutachten NiB3 nicht entgegen. Das Streitpatent thematisiere entgegen der Auffassung der Beklagten nicht das Problem geringer Wasserlöslichkeit von Sorafenib und einer daraus resultierenden geringen Bioverträglichkeit. Allerdings hätte der Fachmann die Löslichkeit eines pharmakologisch interessanten Wirkstoffs zwingend in einer präklinischen Studie bestimmt, wie dies etwa in der NiK5 ausdrücklich festgestellt werde. So sei auch die Beklagte vorgegangen. Das hätte den Fachmann veranlasst, sich entsprechend der üblichen Vorgehensweise mit der Bereitstellung des Wirkstoffes in Form eines Salzes zu befassen. Dann wäre es für den Fachmann aber naheliegend, das Tosylatsalz von Sorafenib herzustellen und zu testen. Die in der NiB3 hierzu im Hinblick auf das Nichtigkeitsverfahren ausgewählten Versuche stünden dem nicht entgegen, denn sie enthielten andere Werte als der European Public Assessment Report der EMA laut Anlage NiK16, der die Angaben der NiB3 widerlege. Es habe entgegen der Auffassung der Beklagte auch keinen Vorbehalt gegen die Verwendung von Tosylaten bestanden. Eine erfinderische Tätigkeit ergebe sich auch nicht daraus, dass die orale Verfügbarkeit eines Salzes nicht sicher vorhersehbar sei, denn die Tatsache, dass bei einem bestimmten Wirkstoff dessen Überführung in eine Salzform nicht erfolgreich gewesen sei, begründe nicht die Annahme, dass es für einen Fachmann nicht naheliegend gewesen sei, bei einem anderen Wirkstoff die Salzbildung zu untersuchen.

Die Bereitstellung von Sorafenib in Form des Tosylatsalzes sei auch im Hinblick auf die NiK4 nahegelegt, da die Druckschrift bereits die Bereitstellung der darin offenbarten Verbindungen, einschließlich Sorafenib, in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen, einschließlich Tosylatsalzen, vorschlage. Somit beruhe Anspruch

12 des Streitpatents auch gegenüber der NiK2 in Verbindung mit der NiK4 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Darüber hinaus sei der Gegenstand von Anspruch 12 des Streitpatents auch gegenüber der Druckschrift NiK4 nicht neu, denn diese Druckschrift offenbare Sorafenib als eine der dort abgehandelten Arylarnstoff-Verbindungen, bei denen es sich nach Darstellung der NiK4 um gut verträgliche Salze handle. Des Weiteren fehle es Anspruch 12 des Streitpatents auch gegenüber den Druckschriften NiK8 und NiK9 an Neuheit, die Sorafenib-Tosylat offenbarten und zum Stand der Technik gehörten, weil das Streitpatent seine Priorität mangels wirksamer Übertragung des Prioritätsrechts auf die Rechtsvorgängerin der jetzigen Beklagten und mangels Erstanmeldung von Sorafenib-Tosylat in der Prioritätsschrift nicht wirksam in Anspruch nehmen könne.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent EP 2 305 255 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland im Umfang des Anspruchs 12 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,
hilfsweise die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung eines der Hilfsanträge 1 bis 4 gemäß Schriftsatz vom 25.03.2021 erhält.

Die Beklagte ist der Auffassung, der Gegenstand von Anspruch 12 sei neu und beruhe gegenüber dem von der Klägerin genannten Stand der Technik auf einer erfinderischen Tätigkeit.

NiK2 stelle zwar fest, dass Sorafenib freie Base als solche ein oral verfügbarer wirksamer Raf-Kinase-Inhibitor mit signifikanter Aktivität gegenüber verschiedenen humanen Tumorarten sei. Mit der oralen Bioverfügbarkeit der freien Base gebe sich die NiK2 aber zufrieden. Der Fachmann erhalte daher ausgehend von der NiK2 keinerlei Anhaltspunkt für die Aufgabe der Erfindung. Vielmehr führe ihn die NiK2 sogar von der Erfindung weg. Im Gegensatz zur NiK2 hätten erst die Erfinder des Streitpatents die orale Verabreichbarkeit von Sorafenib als kritische Hürde erkannt. Wie sich aus dem Gutachten laut NiB3 ergebe, habe die NiK2 das der Erfindung zu Grunde liegende Problem, nämlich die Bereitstellung einer oral verfügbaren Sorafenib-Darreichungsform, überhaupt nicht erkannt. Sofern der Fachmann ausgehend von NiK2 die Salzbildung gemäß NiK5 und NiK11 überhaupt in Betracht gezogen hätte, was bestritten werde, hätte er daher erhebliche Hürden überwinden müssen, um Sorafenibtosylat als Entwicklungskandidaten zu identifizieren. Bereits die Auswahl der para-Toluolsulfonsäure zur Salzbildung sei im Fachgebiet nicht üblich gewesen; auch habe nicht erwartet werden können, dass sich mit para-Toluolsulfonsäure überhaupt ein Salz bilde; darüber hinaus hätten nachvollziehbare Vorbehalte gegenüber dem Tosylatsalz bestanden. Selbst wenn der Fachmann durch einen glücklichen Griff Sorafenib-Tosylat in die Hände bekommen hätte, hätte er in Kenntnis der Löslichkeitsversuche gegen sein allgemeines Fachwissen eine pharmakokinetische Studie mit diesem Salz initiieren müssen, um die überraschende und nicht vorhersehbare Bioverfügbarkeit des Sorafenib-Tosylats zu erkennen. Die gegenteiligen Überlegungen der Klägerinnen beruhten daher auf einer rückschauenden Betrachtungsweise in Kenntnis der Erfindung. Ausgehend von NiK2 oder NiK4 habe der Fachmann daher auch unter Berücksichtigung der NiK5 oder NiK11 weder Motivation noch Erfolgserwartung gehabt, um die Aufgabe durch Bereitstellung von Sorafenib-Tosylat zu lösen.

Der Gegenstand des Anspruchs 12 sei auch gegenüber der NiK4 und NiK8 und NiK9 neu. NiK4 offenbare nicht unmittelbar und eindeutig Sorafenib-Tosylat, da es insbesondere an der von der höchstrichterlichen Rechtsprechung hierfür vorausge-

setzten Individualisierung fehle. NiK8 und NiK9 seien schon deshalb nicht zu berücksichtigen, weil sie nicht zum maßgeblichen Stand der Technik gehörten, nachdem das Streitpatent seine Priorität zu Recht in Anspruch nehme; die Auffassung der Klägerinnen, das Prioritätsrecht sei nicht wirksam auf die Rechtsvorgängerin der Beklagten übertragen worden, treffe dabei ebenso wenig zu wie die Behauptung, die Prioritätsschrift sei nicht die erste Anmeldung von Sorafenib-Tosylat gewesen.

Entscheidungsgründe

A.

Die zulässige Klage ist in der Sache begründet. Das Streitpatent ist gemäß Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a) EPÜ i. V. m. Art. 52, 56 EPÜ im Umfang von Patentanspruch 12 für nichtig zu erklären, da der Gegenstand dieses Patentanspruchs sowohl in der erteilten Fassung als auch in den Fassungen der Hilfsanträge, mit denen die Beklagte ihn verteidigt, nicht patentfähig ist.

I.

1. Die Streitpatent betrifft das Tosylatsalz der Arylharnstoff-Verbindung *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl-*N'*-(4-(2-(*N*-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff, sowie Kombinationen dieser Verbindung mit zytotoxischen oder zytostatischen Wirkstoffen, insbesondere 5-Fluoruracil, und deren Verwendung in der Behandlung von Raf-Kinase-vermittelten Erkrankungen wie beispielsweise Krebs (NiK1, Abs. [0001], Patentansprüche 1, 12). Bei der Verbindung *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl-*N'*-(4-(2-(*N*-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff handelt es sich um einen bekannten Wirkstoff, dessen internationaler Freiname (INN) "Sorafenib" lautet (NiK1, Abs. [0004]), und der in früherer Literatur auch als "BAY-43-9006" bezeichnet wurde (NiK3, S. 310, Tab. 2, re. Sp.).

Das Streitpatent betrifft in den Patentansprüchen 1 bis 11 die Verwendung von Sorafenib-Tosylat und 5-Fluoruracil zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krebs. Demgegenüber beansprucht der mit der Nichtigkeitsklage allein angegriffene Patentanspruch 12 eine Arylharnstoff-Verbindung, die ein Tosylatsalz von *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist, also Sorafenib-Tosylat. Dieses wird im Streitpatent auch als "Compound A" bezeichnet (NiK1, Abs. [0060]). Sorafenib-Tosylat ist ein Proteinkinaseinhibitor und zeichnet sich u.a. durch effektive Inhibierung der Raf-Kinase aus (NiK1 Abs. [0004]). Es ist ein hochwirksames Chemotherapeutikum zur Behandlung einer Vielzahl verschiedener Krebsarten. Sorafenib-Tosylat ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und inoperablem Leberzellkarzinom zugelassen und wird von der Beklagten unter dem Namen Nexavar® vertrieben (vgl. NiK16, u.a. S. 1 Abs. 1, S. 16 Abs. 3, S. 24 Abs. 3 und 4).

2. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team aus einem medizinischen Chemiker, einem Pharmakologen und einem Mediziner, die über langjährige Erfahrungen auf dem Gebiet der Entwicklung und Verwendung von Chemotherapeutika zur Antitumorbehandlung verfügen.

3. Dem Streitpatent liegt die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Therapie zur Behandlung von Raf-Kinase vermittelten Krebserkrankungen bereitzustellen. Eine zweite Aufgabe liegt, wie auch die Beklagte in der mündlichen Verhandlung angegeben hat, in der Bereitstellung einer verbesserten oralen Verabreichungsform der als Raf-Kinase-Inhibitor wirksamen Arylharnstoffverbindung Sorafenib, z.B. in Form einer Tablette (vgl. NiK1 Abs. [0004], [0033], [0034], [0052]). Die zweite Aufgabe soll durch den Gegenstand des angegriffenen Patentanspruchs 12 gelöst werden.

II.

Der erteilte Patentanspruch 12 ist jedenfalls mangels erfinderischer Tätigkeit (Art. 52, 56 EPÜ) nicht patentfähig, weshalb die Frage der Neuheit gegenüber NiK4, NiK8 und NiK9 dahingestellt bleiben kann. Da die für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit relevanten Druckschriften nicht im Prioritätsintervall liegen, muss auch die Wirksamkeit der Inanspruchnahme der Priorität NiK7 durch das Streitpatent nicht geklärt werden.

1. Einen geeigneten Ausgangspunkt zur Lösung der Aufgabe, eine orale Verabreichungsform von Sorafenib bereitzustellen, stellt die NiK2 dar. Diese Druckschrift beschäftigt sich mit der Biologie der Ras-Signalübertragung und der Epidemiologie von Ras-Mutationen in Bezug auf Krebserkrankungen als Hintergrund für die Entwicklung des Raf-Kinase-Inhibitors Sorafenib/BAY 43-9006 (vgl. NiK2 S. 219 "Abstract"). Der Lehre der NiK2 entnimmt der Fachmann, dass die Raf-Kinase ein attraktives Ziel für die Antitumorbehandlung darstellt und dass sich Sorafenib als wirkungsvoller oral zu verabreichender Inhibitor der Raf-Kinase erweist, der eine signifikante Aktivität bei verschiedenen menschlichen Tumoren aufzeigt und zugleich gut verträglich ist (vgl. NiK2 S. 224 Ie. Abs. vor "Conclusion" und "Conclusion"). Allerdings fehlen in der NiK2 abgesehen von der Angabe, dass orale Tabletten von Sorafenib verabreicht worden sind, nähere Angaben zur Galenik der eingesetzten Sorafenib-Tabletten. Damit gibt sich entgegen der Ansicht der Beklagten der Fachmann mit der Lehre der NiK2 nicht zufrieden. Vielmehr wird für ihn in Anbetracht des Umstands, dass eine hinsichtlich der oralen Verabreichungsform nicht näher beschriebene Sorafenib-Formulierung in NiK2 erfolgreich klinisch getestet worden ist, ein starker Anreiz begründet, nach einer Sorafenib-Zusammensetzung zu suchen, mit der sich die in dieser Druckschrift berichtete Wirksamkeit und Verträglichkeit verifizieren lässt (vgl. BGH GRUR 2019, 1032, 2. Ls. und Rn. 33 – Fulvestrant).

Vor die Aufgabe gestellt, eine geeignete orale Verabreichungsform von Sorafenib bereitzustellen, sieht sich der Fachmann ausgehend von NiK2 zunächst die Ergebnisse der Präformulierungsstudien zu Sorafenib freie Base an. Dabei stellt er fest, dass Sorafenib sehr schlecht wasserlöslich ist (vgl. gutachtlich NIB3 S. 3 Tab. 1 erster Eintrag). Routinemäßig fasst er daher als Maßnahme zur Erzielung einer besseren Löslichkeit und damit einer besseren Bioverfügbarkeit ein Salzscreening ins Auge (vgl. NiK11 S. 427 "Abstract" Z. 6 bis 13). Um dazu aus der großen Anzahl möglicher Salze nur möglichst geeignete Salze in Betracht zu ziehen, orientiert er sich routinemäßig am pKs-Wert (im Englischen: pKa) von Sorafenib, dem zweiten Parameter, der in Präformulierungsstudien auf alle Fälle ermittelt wird (vgl. NIB5 S. 114 li. Sp. le. Abs. mit Aufzählungspunkten 1 und 2 sowie S. 115 re. Sp. Z. 5 bis 6). Der pKs-Wert des am stärksten basischen Stickstoffatoms im Sorafenib liegt gemäß KNK19 bei 2,66 (vgl. aaO S. 2 vorle. Eintrag). Damit kommen als mögliche Salzbildner nur starke Säuren mit pKs-Werten im negativen Bereich in Betracht, da es zum Fachwissen gehört, dass für die Bildung stabiler Salze eine Differenz von mindestens drei Einheiten zwischen den pKs-Werten der basischen Gruppe und seines Gegenions liegen muss (vgl. NiK11 S. 427/428 seitenübergr. Abs.). Als pharmakologisch geeignete und fachübliche Gegenionen/Anionen starker Säuren mit pKs-Werten im negativen Bereich sind dem Fachmann insbesondere vier Anionen bekannt, nämlich Hydrochlorid, Sulfat, Tosylat und Mesylat. Dabei handelt es sich um eine überschaubare Anzahl von Anionen, die er daher alle in sein Salzscreening-Programm einbezieht. Damit hat entgegen der Ansicht der Beklagten die Auswahl von Tosylat beim Salzscreening für den Fachmann auf der Hand gelegen.

Gegen diese Vorgehensweise spricht auch nicht der Einwand, dass wegen der schlechten Löslichkeit von Sorafenib freie Base der pKs-Wert nicht bestimmbar sei. Zum einen war dem Fachmann bekannt, dass neben der Potentiometrie zur Bestimmung des pKs-Werts auch andere Methoden wie z.B. die Spektroskopie oder die Leitfähigkeit herangezogen werden können und dass gerade für den Fall schlecht löslicher Wirkstoffe, bei dem die Potentiometrie versagt, die wesentlich empfindlichere Meßmethode der Spektroskopie zu verwenden ist (vgl. NIB5 S. 116 re. Sp.

le. Abs. vor "Salts" und S. 128 li. Sp. le. Abs.). Zum anderen hat die Beklagte in ihrem Gutachten NIB12 selbst eingeräumt, dass es zum Prioritätstag im Jahr 2001 bereits Software-Programme gegeben hat, mit denen pKs-Werte auf Basis der chemischen Struktur eines Wirkstoffs zumindest annäherungsweise berechnet werden konnten (vgl. NIB12 S. 7 Abs. 2). Der Fachbuchauszug NiK11 bestätigt, dass es fachüblich ist, für jeden Wirkstoff den pKs-Wert für jede ionisierbare Gruppe zu kalkulieren (vgl. NiK11 S. 427, re. Sp. Abs. 2 Satz 3). Durch ein derartiges Software-Programm ist in KNK19 der pKs-Wert des am stärksten basischen Stickstoffatoms im Sorafenib berechnet worden (vgl. KNK19 S. 2 vorle. Eintrag iVm le. Zeile nach "Notes"). Damit stand dem Fachmann kein Hindernis entgegen, im Rahmen seines fachüblichen Vorgehens den pKs-Wert von Sorafenib zu ermitteln.

Bei der routinemäßigen Durchführung des Salzscreenings beachtet der Fachmann weiterhin, dass Sorafenib gemäß NiK2 trotz der schlechten Löslichkeit eine gute Wirksamkeit bei oraler Verabreichung zeigt. Er klassifiziert daher Sorafenib als BCS (= Biopharmaceutics Classification System) Klasse 2 Wirkstoff ein, d.h. als Wirkstoff, der eine schlechte Löslichkeit und eine gute gastrointestinale Permeabilität (= Magen-Darm-Durchlässigkeit) aufweist (vgl. NIB12 Exhibit 3 S. 417 Tab. II). Dies hat für ihn die zwangsläufige Konsequenz, dass bei der oralen Verabreichung nicht die Löslichkeit sondern die Auflösungsgeschwindigkeit von Sorafenib der entscheidende Faktor für die Bioverfügbarkeit und damit für die Wirksamkeit ist (vgl. NIB12 Exhibit 3 S. 417 li. Sp. le. Abs.). Denn nur bei ausreichend hoher Auflösungsgeschwindigkeit kann ein Wirkstoff trotz schlechter Löslichkeit in ausreichender Menge gastrointestinal absorbiert werden. Der Fachmann bleibt daher nicht bei der Bestimmung der schlechten Löslichkeit von Sorafenib-Tosylat stehen, die im Vergleich zu Sorafenib freie Base keine Verbesserung zeigt (vgl. gutachtlich NIB3 S. 3 Tab. 1 zweiter Eintrag). Vielmehr hat er aufgrund der Einklassifizierung von Sorafenib als BCS Klasse 2-Wirkstoff die Motivation, die Auflösungsgeschwindigkeit von Sorafenib-Tosylat im Vergleich zu Sorafenib frei Base zu bestimmen. Davon halten ihn auch nicht Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit aufgrund der schlechten Löslichkeit von Sorafenib-Tosylat ab. Denn die Bestimmung

der Auflösungsgeschwindigkeit stellt eine Standarduntersuchungsmethode in der Pharmakologie dar. Dabei stehen dem Fachmann verschiedenste Methodiken gerade auch im Hinblick auf schlecht lösliche Wirkstoffe zur Verfügung. Daher führt der Hinweis der Beklagten auf eine im Fachbuchauszug NIB5 beschriebene Messmethode, die aufgrund enormer Flüssigkeitsmengen für die Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von schlecht löslichen Wirkstoffen wie Sorafenib freie Base bzw. Sorafenib-Tosylat ungeeignet ist, nicht von einer Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit weg (vgl. NIB5 S. 123 li. Sp. ab "Measurement of intrinsic dissolution rate"). Vielmehr erkennt der Fachmann aufgrund der schlechten Löslichkeit von Sorafenib freie Base bzw. Sorafenib-Tosylat, dass die in NIB5 beispielhaft beschriebene Messmethode ungeeignet ist und er sich anderen Standardmessmethoden, wie z.B. der Spektroskopie oder der Messung der Leitfähigkeit, zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit zuwenden muss.

Mit den Ergebnissen der – wie vorliegend gezeigt – routinemäßig durchgeführten Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen der BCS Klasse 2 (vgl. gutachlich in NiK14 nachgereichte Daten und Figuren zur Auflösungsgeschwindigkeit von Sorafenib-Tosylat und Sorafenib freie Base) kommt der Fachmann in naheliegender Weise ausgehend von NiK2 in Kombination mit seinem Fachwissen, dokumentiert u.a. durch NiK5 bzw. NIB5, NiK11 und NIB15, zu Sorafenib-Tosylat als geeignete orale Verabreichungsform des Wirkstoffs Sorafenib. Der Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 12 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht bestandsfähig.

2. Auch die weiteren Gegenargumente der Beklagten können das Beruhen der Bereitstellung des Sorafenib-Tosylats gemäß dem erteilten Patentanspruch 12 auf einer erfinderischen Tätigkeit nicht begründen.

a) Soweit die Beklagte vorgetragen hat, dass für eine bessere Bioverfügbarkeit von schlecht löslichen Wirkstoffen wie Sorafenib dem Fachmann andere Optionen als die Salzbildung zur Verfügung gestanden hätten, bei denen der Wirkstoff nicht

modifiziert hätte werden müssen, so dass ein nochmaliges zeit- und kostenaufwendiges Durchlaufen von vorbereitenden klinischen Phasen vermieden werde, überzeugt dies nicht. Für den Fachmann können sich je nach den Umständen des betroffenen Gebiets der Technik verschiedene Möglichkeiten zum weiteren Vorgehen anbieten und dementsprechend ist in der Rechtsprechung des BGH anerkannt, dass das Beschreiten unterschiedlicher Wege naheliegend sein kann (vgl. BGH GRUR 2015, 356, LS. 2 und Rn 31 – Repaglinid). Übertragen auf den vorliegenden Streitfall bedeutet dies, dass es zwar verschiedene Optionen zur Verbesserung der Löslichkeit und damit der Bioverfügbarkeit gegeben hat, dass aber die Salzbildung – wie die Beklagte in ihrem Gutachten NIB12 selbst einräumt – ein üblicher und gemäß NiK11 sogar der bevorzugte Weg zur Verbesserung der Löslichkeit eines schwerlöslichen Wirkstoffs gewesen ist (vgl. NiK11 S. 427 li. Sp. "Abstract"). Damit hat gerade die Salzbildung in dem frühen Stadium der Wirkstoffentwicklung, in dem sich Sorafenib am Prioritätstag befand, im Blickfeld des Fachmanns bei der Lösung der zweiten streitpatentgemäßen Aufgabenstellung gelegen. Das fachübliche Vorgehen beim Salzscreening ist ebenfalls in NiK11 näher dargestellt und wurde bereits unter Punkt II.1. eingehend erläutert (vgl. NiK11 S. 427 re. Sp. le. Abs. bis S. 429 re. Sp. Z. 2).

Soweit auf den zeitlichen und finanziellen Aufwand eines Salzscreenings verwiesen wird, kommt diesem bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit eine untergeordnete Rolle zu, da diese allein von den technischen Kenntnissen und Fähigkeiten des Fachmanns zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents abhängt. Gemäß der Rechtsprechung des BGH können Beweisanzeichen wie der zeitliche und finanzielle Aufwand im Einzelfall allenfalls Anlass zur Prüfung geben, ob sie vor dem Hintergrund des allgemeinen Fachwissens hinreichende Anhaltspunkte für ein Naheliegen des Streitgegenstands bieten und nicht erst aus Ex-post-Sicht eine zur Erfindung führende Anregung zu enthalten scheinen (vgl. BGH GRUR 2010, 44, Ls. 2 und Rn. 29 - Dreinahtschlauchfolienbeutel). Im Streitfall gehört die physikalisch-chemische Analyse eines Wirkstoffs in der Präformulierungsphase zur alltäglichen Routinetätigkeit des Pharmakologen (vgl. z.B. NIB5 S. 114 li. Sp. bis re. Sp. Abs. 1;

NIB15 S. 145 Kap. "Einleitung"), der Teil des für das streitpatentgemäße Fachgebiet zuständigen Teams ist (vgl. I.2.). Der dafür notwendige zeitliche und finanzielle Aufwand ist durch das Fachgebiet vorgegeben, vermag jedoch nichts daran zu ändern, dass der Fachmann die Salzbildung als üblichsten Weg zur Verbesserung der Löslichkeit und damit der Bioverfügbarkeit des schwerlöslichen Sorafenibs bei der Lösung der ihm gestellten Aufgabe berücksichtigt.

b) Es bestand auch kein Vorurteil gegenüber der Verwendung von Tosylatsalzen in der Fachwelt. Tosylat wird zum Prioritätszeitpunkt in der Fachliteratur als mögliches Gegenion vorgeschlagen und gehört zum allgemeinen Lehrbuchwissen des Fachmanns (vgl. NiK5 S. 227, Tab. 13.4, NiK11 S. 428, Tab. 1 und NIB5 S. 124 li. Sp. langer Abs.). Von etwaigen Vorbehalten gegenüber Tosylatsalzen wird in den Lehrbüchern nichts berichtet. Ein solcher ist auch nicht dadurch entstanden, dass in der zweiten Auflage des Lehrbuchs von Aulton NIB5 gegenüber der ersten Auflage NiK5 in der zu Tabelle 13.4 korrespondierenden Tabelle 8.4 Tosylat nicht mehr explizit aufgeführt ist. Zum einen sind in der Tabelle lediglich Beispiele von üblichen Gegenionen angeführt, zum anderen verweist NIB5 in der oben angeführten Zitatstelle trotz des Fehlens von Tosylat in der Tabelle 8.4 ausdrücklich auf die Verwendung von Tosylat.

Zusätzlich erhält der Fachmann aus der NiK4 eine Motivation für eine Berücksichtigung von Tosylat. Diese Druckschrift beschäftigt sich mit Arylharnstoffverbindungen als Raf-Kinase-Inhibitoren (vgl. NiK4 Titel und S. 1 Z. 15 bis 16). Dort wird die Verwendung von Tosylatsalzen als bevorzugtes pharmazeutisch akzeptables Salz für Arylharnstoff-Verbindungen aufgezeigt (vgl. NiK4 Patentanspruch 50 und S. 6 ab Z. 11) und Sorafenib als bevorzugtes Beispiel für eine Raf-Kinase inhibierende Arylharnstoffverbindung offenbart (vgl. NiK4 Patentanspruch 61, S. 110 Z. 9 bis 10 und Patentanspruch 67, S. 112 Z. 25 bis 26). Damit stellt die NiK4 einen gedanklichen Zusammenhang zwischen Sorafenib und dessen möglicher Formulierung als Tosylatsalz her, die den Fachmann in der Berücksichtigung des Tosylatsalzes bestärkt.

Soweit die Beklagte auf Bedenken hinsichtlich der Beschaffung von ausreichenden Mengen reiner p-Toluolsulfonsäure verweist, sind dafür keine Belege vorgelegt worden, was zu Lasten der insoweit beweispflichtigen Beklagten geht (vgl. Schulte, PatG, 10. Aufl., 2017, § 81 Rn. 155). Zudem gehört es zur Routinetätigkeit des zum zuständigen fachmännischen Team gehörenden Chemikers, Substanzen und Hilfsstoffe ggf. mit fachüblichen Standardmethoden derart aufzureinigen, dass sie für pharmazeutische Anwendungen geeignet sind.

Der Fachmann lässt das Tosylatsalz auch deshalb nicht außer Acht, weil bis zum Prioritätszeitpunkt kein als Tosylatsalz formulierter und oral zu verabreichender Wirkstoff zugelassen gewesen ist. Im allgemeinen Lehrbuchwissen werden neben dem am häufigsten eingesetzten Salz, nämlich dem Hydrochloridsalz, auch andere Salze aufgezeigt, wobei das Tosylatsalz für den Fachmann bei einer schlechten Löslichkeit des Hydrochloridsalzes sogar im Vordergrund stand (vgl. NIB5 S. 124 li. Sp. langer Abs. vorle. Satz). Dem Einwand der Beklagten, dass der Fachmann dem für eine suboptimale Löslichkeit von Hydrochloridsalzen zugrunde liegenden "Common-Ion-Effekt" nur eine untergeordnete Bedeutung beimesse, widerspricht der Fachbuchauszug NIB5, demzufolge Hydrochloridsalze wegen diesem Effekt oft eine suboptimale Löslichkeit in gastrointestinaler Umgebung zeigen (vgl. NIB5 S. 123 re. Sp. ab "Common ion effect").

c) Nicht durchgreifen vermag auch das weitere Argument der Beklagten, dass die Auflösungsgeschwindigkeit kein obligatorischer Parameter sei, der bei einem Salzscreening von jeder untersuchten Verbindung bestimmt werde; vielmehr werde die Auflösungsgeschwindigkeit, wie man der Tab. 2 der NiK11 entnehmen könne, nur von erfolgsversprechenden Kandidaten ermittelt, so dass die Einbeziehung von Sorafenib-Tosylat trotz dessen gegenüber der freien Base nicht verbesserter Löslichkeit daher nur bei rückschauender Betrachtungsweise naheliegend sein könne. Denn sie lässt außer Betracht, dass der Fachmann in Kenntnis der positiven Ergebnisse der in NiK2 offenbarten klinischen Studie einer oralen Gabe von Sorafenib

einerseits und der schlechten Löslichkeit von Sorafenib freie Base andererseits der Auflösungsgeschwindigkeit eine viel höheren Bedeutung hinsichtlich der Bioverfügbarkeit von Sorafenib zuordnet, da sie limitierende Faktor beim Absorptionsprozess im gastrointestinalen Trakt ist (vgl. NIB5 S. 122 re. Sp. "Dissolution" Abs. 1). Er achtet daher beim Salzscreening nicht nur auf die Löslichkeit sondern gerade auch auf die Auflösungsgeschwindigkeit.

Soweit darauf hingewiesen worden ist, dass die Auflösungsgeschwindigkeit proportional zur (Sättigungs-)Löslichkeit sei, weshalb der Fachmann keine Veranlassung zur Messung der Auflösungsgeschwindigkeit gehabt habe, da er mit diesem Parameter keine weitere Information zu Sorafenib erhalten habe, so wird dabei übersehen, dass diese Proportionalität von substanzspezifischen Konstanten abhängt, die bei neuen Substanzen noch unbekannt sind und daher eine Berechnung der Auflösungsgeschwindigkeit aus der Sättigungslöslichkeit zu dem frühen Zeitpunkt der Wirkstoffentwicklung von Sorafenib nicht möglich gewesen ist. Zudem bedeutet eine geringe Löslichkeit nicht zwangsläufig eine geringe Auflösungsgeschwindigkeit, da es bekanntermaßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffsalze mit geringer Löslichkeit gibt, die eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit zeigen. Aus diesem Grund nennen auch alle vorgelegten Fachbuchauszüge und Fachartikel die Auflösungsgeschwindigkeit als eine der standardmäßig durchzuführenden Messungen der Präformulierungsphase (vgl. NIB5 Tab. 8.2, S. 115 re. Sp. Abs. 2, S. 122 re. Sp. ab "Dissolution" bis S. 124 li. Sp.; vgl. NiK11 S. 429 Tab. 2; vgl. NIB15 S. 146 re. Sp. vorle. Abs.).

d) Soweit das LG München in den Endurteilen NIB16A bis NIB16C zu einer anderen Entscheidung hinsichtlich der erfinderischen Tätigkeit gekommen ist, kann ihnen nicht gefolgt werden. Wie vorstehend ausgeführt, sprechen vielmehr die dort genannten Gründe aus Sicht des Fachmanns gegen die Argumente der Beklagten zu den angeblich fachlichen Hürden gegen eine Verwendung von Tosylat. Soweit das LG München – insoweit in Übereinstimmung mit einer weit verbreiteten, rechtlich aber keineswegs zwingenden Auffassung bei den Verletzungsgerichten (vgl. hierzu Kühnen, Handbuch der Patentverletzung, 14. Aufl. 2022, Rn. 877 m.w.N.) -

beanstandet hat, im vorterminalischen Hinweis seien die Ausführungen des Senats zu diesen technischen Fragen zu knapp und setzten sich nicht detailliert genug mit den Argumenten der Beklagten auseinander, so dass es berechtigt sei, über die Frage des Rechtsbestandes eine eigenständige Beurteilung vornehmen zu können (vgl. z.B. NIK16A S. 34/35 seitenübergr. Abs.), verkennt es grundlegend Funktion und Entstehung des vorterminalischen Hinweises nach § 83 Abs. 1 S.1 PatG. Wie sich schon aus seinem Wortlaut ergibt, soll der Hinweis nach § 83 Abs. 1 lediglich auf Gesichtspunkte hinweisen, die „für die Entscheidung voraussichtlich von besonderer Bedeutung sein werden oder der Konzentration der Verhandlung auf die für die Entscheidung wesentlichen Fragen dienlich sind“. Keineswegs ist es Aufgabe und Funktion des Hinweises, gutachterlich detailliert sämtliche Überlegungen des mehrheitlich mit fachkundigen Richterinnen und Richtern besetzten Senats zu den einzelnen Argumenten der Parteien umfangreich darzulegen. Vielmehr reicht es, das Ergebnis dieser Überlegungen unter Hinweis auf die tragenden Erwägungen (hier also auf die grundsätzliche Veranlassung des Fachmanns zur Verwendung von Tosylat) offenzulegen. Die detaillierte Auseinandersetzung mit den einzelnen Argumenten und Gegenargumenten der Parteien zu dieser Frage hat nach der gesetzlichen Konzeption vielmehr erst in der mündlichen Verhandlung zu erfolgen; andernfalls wäre diese überflüssig.

Allerdings erfolgt die vorläufige Einschätzung eines Nichtigkeitssenats im Hinweis nach § 83 Abs. 1 Satz 1 PatG stets erst nach einer umfassenden und alle bisher schriftsätzlich vorgebrachten Argumente und Gegenargumente der Parteien sorgfältig berücksichtigenden fachkundigen Beurteilung durch alle - insbesondere also auch durch alle technischen - Senatsmitglieder. Sofern einzelne Zivilgerichte meinen, ein Hinweis nach § 83 Abs. 1 Satz 1 PatG rechtfertige eine Aussetzung nur, wenn er in der Weise eindeutig Position zu den einzelnen Klageangriffen bezieht, dass er praktisch die demnächst anstehende Vernichtungsentscheidung vorwegnehme (so OLG Düsseldorf, Beschluss v 21.7.2017 – Az. I-2 U 19/17 -, zitiert bei Kühnen, Handbuch der Patentverletzung, 14. Aufl. 2022, Rn. 877), verkennt dies

den eindeutigen Gesetzeswortlaut. Es gehört auch nicht zu den Aufgaben des Bundespatentgerichts, die Beantwortung prozessualer Fragen, die sich den Verletzungsgerichten bei deren Entscheidungen stellen, vorzubereiten. Zwar mag es für das Verletzungsgericht bei seiner Abwägung, ob es das Verletzungsverfahren wegen des anhängigen Nichtigkeitsverfahrens nach § 148 ZPO aussetzen soll, hilfreich sein, die vorläufige Beurteilung des mehrheitlich mit technischen Experten besetzten Bundespatentgerichts über den Rechtsbestand des Klagepatents zu kennen. Dieses Bedürfnis ist umso stärker, als es die Kompetenz eines ohne sachverständigen Beistand über keine vergleichbare technische Qualifikation verfügenden Zivilgerichts überfordern würde, die teilweise sehr komplexen technischen Fragestellungen ohne sachverständige Hilfe selbständig klären zu können. Wird aber der Rechtsbestand eines Klagepatents im anhängigen Nichtigkeitsverfahren in Abrede gestellt und gibt das mit technischen Experten besetzte Bundespatentgericht als allein zur Beurteilung dieses Rechtsbestands zuständiger ersten Gerichtsstanz nach der vorgeschilderten umfangreichen Beurteilung der einzelnen Argumente und Gegenargumente der Klageparteien im Nichtigkeitsverfahren (wie vorliegend) eindeutig zu erkennen, dass sich das Streitpatent voraussichtlich nicht als rechtsbeständig erweisen wird, sollte diese Einschätzung zur Vermeidung später nicht oder nur noch schwer zu beseitigender Folgen für die Parteien für das Verletzungsgericht Anlass genug sein, das Verletzungsverfahren bis zum Abschluss des Nichtigkeitsverfahrens auszusetzen.

Die Auffassung, es fehle an einer eindeutigen Position, wenn das Wort „dürfte“ verwendet werde, weil es darauf hindeute, dass sich der Nichtigkeitsssenat noch keine „abschließende“ Meinung gebildet habe (so Kühnen, Handbuch der Patentverletzung, 14. Aufl. 2022, Rn. 877), verkennt grundlegend, dass mit der konjunktivischen Wortwahl („dürfte“, „könnte“) lediglich zum Ausdruck gebracht wird, dass der Hinweis schon nach dem gesetzlichen Wortlaut („voraussichtlich“) nur eine vorläufige Einschätzung abgeben darf, weil es zum Selbstverständnis eines richterlichen Spruchkörpers gehört, sich nicht bereits vor der mündlichen Verhandlung, die allein

Grundlage der richterlichen Entscheidung sein darf, „abschließend“ auf ein bestimmtes Ergebnis festgelegt und damit befangen gemacht zu haben.

Eine Abweichung von der Einschätzung des Bundespatentgerichts dürfte daher nur dann möglich und angemessen sein, wenn das Verletzungsgericht aufgrund bereits vorliegender oder von ihm zu diesem Zweck eingeholter unparteiischer sachverständigen Beurteilung der entscheidenden technischen Fragen eine ausreichende Grundlage für eine von der vorläufigen Einschätzung des Bundespatentgerichts abweichende Beurteilung des Rechtsbestandes hat.

III.

Die Beklagte kann den angegriffenen Patentanspruch 12 auch nicht in einer der Fassungen nach den Hilfsanträgen erfolgreich verteidigen, weil diesen Fassungen ebenfalls der Nichtigkeitsgrund der fehlenden Patentfähigkeit entgegensteht.

1. Der jeweilige Patentanspruch 12 des Hilfsanträge 1 und 3 unterscheidet sich vom Patentanspruch 12 gemäß Hauptantrag lediglich durch das hinzugenommene Merkmal "zur oralen Verabreichung" bzw. "in Form einer Tablette". Da sowohl die orale Verabreichung als auch die Verabreichung von Sorafenib in Form einer Tablette in NiK2 offenbart ist (vgl. NiK2 S. 224 li. Sp. vorle. Abs.), sind diese beiden Merkmale nicht geeignet, ein Beruhen des angegriffenen Gegenstands des Patentanspruchs 12 auf einer erfinderischen Tätigkeit zu begründen.

2. Dasselbe gilt für den Gegenstand des Patentanspruchs 12 gemäß Hilfsantrag 2, der im Vergleich zum Patentanspruch 12 des Hilfsantrags 1 als Verwendungsanspruch aufgestellt ist und ansonsten dieselben Merkmale aufweist. Durch Umformulierung als Verwendungsanspruch kann eine erfinderische Tätigkeit eines nahegelegten Gegenstands nicht begründet werden, zumal in NiK2 Sorafenib wie im Streit-

patent zur Behandlung von menschlichen Krebserkrankungen und damit zu demselben Verwendungszweck eingesetzt wird (vgl. NiK2 S. 219 Abstract, S. 223 re. Sp. bis S. 224 re. Sp.).

3. Der ebenfalls auf eine Verwendung von Sorafenib gerichtete Patentanspruch 12 gemäß Hilfsantrag 4 unterscheidet sich vom Patentanspruch 12 des Hilfsantrags 2 dadurch, dass die orale Verabreichungsform auf eine Tablette und die Verwendung auf die Behandlung von Krebs präzisiert worden sind. Da beide Merkmale aber – wie bereits unter **III.1.** und **III.2.** gezeigt – aus der NiK2 bekannt sind, beruht auch die Verwendung gemäß Patentanspruch 12 des Hilfsantrags 4 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

B.

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

C.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift, die auch als elektronisches Dokument nach Maßgabe der Verordnung über den elektronischen Rechtsverkehr beim Bundesgerichtshof und Bundespatentgericht (BGH/BPatGERVV) vom 24. August 2007 (BGBl. I S. 2130) eingereicht werden kann, muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwältin oder Patentanwältin** oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwalt oder Patentanwalt** unterzeichnet oder im Fall der elektronischen Einreichung mit einer qualifizierten elektronischen

Signatur nach dem Signaturgesetz oder mit einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur versehen sein, die von einer internationalen Organisation auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes herausgegeben wird und sich zur Bearbeitung durch das jeweilige Gericht eignet. Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes (www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen 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 Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schwarz

Werner

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Dr. Wagner