



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am  
4. Juli 2017

3 Ni 23/15 (EP)

---

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

**betreffend das europäische Patent 2 046 332**  
**DE 50 2007 005 972**

hat der 3. Nichtigkeitssenat des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung am 4. Juli 2017 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, den Richter Kätker, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Wagner

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 2 046 332 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 20. Juli 2007 beim Europäischen Patentamt als internationale Patentanmeldung PCT/EP2007/006491 in deutscher Sprache angemeldeten und mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten Patents 2 046 332 (Streitpatent), das die Priorität der deutschen Anmeldung 10 2006 033 837 vom 21. Juli 2006 in Anspruch nimmt und vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 50 2007 005 972 geführt wird. Das Streitpatent, das in vollem Umfang und hilfsweise beschränkt mit vier Hilfsanträgen verteidigt wird, trägt die Bezeichnung „Konzentrierte Methotrexat-Lösungen“ und umfasst 28 Patentansprüche, deren nebengeordnete Patentansprüche 1 und 15 wie folgt lauten:

- "1. Verwendung von Methotrexat zur Herstellung eines subkutan zu verabreichenden Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wobei das Methotrexat in einer Konzentration von etwa 50 mg/ml in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel vorliegt.
  
15. Methotrexat zur Verwendung in der Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wobei das Methotrexat subkutan zu verabreichen ist und das Methotrexat in einer Konzentration von etwa 50 mg/ml in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel vorliegt."

Wegen des Wortlauts der unmittelbar oder mittelbar auf Patentanspruch 1 und 15 rückbezogenen Patentansprüche wird auf die Patentschrift EP 2 046 332 B1 verwiesen.

Die Klägerin, die das Streitpatent in vollem Umfang angreift, macht den Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit geltend. Sie stützt ihr Vorbringen u.a. auf folgende Dokumente:

- NiK1 EP 2 046 332 B1 (= Streitpatent)
- NiK2 WO 2008/009476 A2
- NiK6 Jansen, M. M. P. M., et al., "Methothrexaat buiten de kliniek", Pharmaceutisch Weekblad, 1999, 134, S. 1592 bis 1596
- NiK6b Englische Übersetzung der NiK6
- NiK7 Jørgensen, J. T., et al., "Pain Assessment Of Subcutaneous Injections", The Annals of Pharmacotherapy, 1996, 30, S. 729 bis 732
- NiK8 Pharmachemie BV, Haarlem, NL, "Abitrexate - Injection", Physician Package Insert, 22. Februar 2000, 16 Seiten
- NiK14 Zackheim, H. S., "Subcutaneous administration of methotrexate", Journal of the American Academy of Dermatology, 1992, 26, S. 1008
- NiK16 O'Dell, J. R., "Methotrexate Use In Rheumatoid Arthritis", Rheumatic Disease Clinics Of North America, 1997, 23, S. 779 bis 796
- NiK18 Hoekstra, M., et al., "Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis", The Journal of Rheumatology, 2004, 31, S. 645 bis 648
- NiK19 Russo, R. A. G. und Katsicas, M. M., "Tolerance of parenteral, higher dose methotrexate in children with juvenile chronic arthritis", Clinical and Experimental Rheumatology, 2000, 18, S. 425
- NiK20 US 6,544,504 B1
- NiK25 Brooks, P. J., et al., "Pharmacokinetics Of Methotrexate Administered By Intramuscular And Subcutaneous Injections In Patients With Rheumatoid Arthritis", Arthritis and Rheumatism, 1990, 33, S. 91 bis 94

- NiK26 Balis, F. M., et al., "Pharmacokinetics of Subcutaneous Methotrexate", Journal of Clinical Oncology, 1988, 6, S. 1882 bis 1886
- NiK30 Wright, M. P. und Newton, J. M., " Stability of methotrexate injection in prefilled, plastic disposable syringes", International Journal of Pharmaceutics, 1988, 45, S. 237 bis 244
- NiK31 Sutton, S. C., et al., "Predicting Injection Site Muscle Damage I: Evaluation of Immediate Release Parenteral Formulations in Animal Models", Pharmaceutical Research, 1996, 13, S. 1507 bis 1513
- NiK34 Center for Drug Evaluation and Research, Appl. No. 40266, Bioequivalency Reviews; Ausdruck der (archivierten) Internetseite [https://web.archive.org/web/20050216215647/http://www.fda.gov/cder/foi/anda/99/40266\\_Methotrexate\\_Bioegr.pdf](https://web.archive.org/web/20050216215647/http://www.fda.gov/cder/foi/anda/99/40266_Methotrexate_Bioegr.pdf), 5 Seiten
- NiK35 Center for Drug Evaluation and Research, Appl. No. 40266, Draft Final Printed Labeling; Ausdruck der (archivierten) Internetseite [https://web.archive.org/web/20050216215806/http://www.fda.gov/cder/foi/anda/99/40266\\_Methotrexate\\_Prntlbl.pdf](https://web.archive.org/web/20050216215806/http://www.fda.gov/cder/foi/anda/99/40266_Methotrexate_Prntlbl.pdf), 8 Seiten
- NiK37 Internet Archive Wayback Machine, Übersicht über Archivierungen unter <https://web.archive.org/web/20050405214343/http://www.fda.gov/cder/approval/Index.htm> und Ausdruck der (archivierten) Internetseite [https://web.archive.org/web/20041210024809/http://www.fda.gov/CDER/foi/label/2004/11719slr106\\_methotrexate\\_lbl.pdf](https://web.archive.org/web/20041210024809/http://www.fda.gov/CDER/foi/label/2004/11719slr106_methotrexate_lbl.pdf), 82 Seiten
- NiK37a Ausdruck der (archivierten) Internetseite [https://web.archive.org/web/20040318233303/http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/11719slr106\\_methotrexate\\_lbl.pdf](https://web.archive.org/web/20040318233303/http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/11719slr106_methotrexate_lbl.pdf) ("METHOTREXATE SODIUM FOR INJECTION"), Ausdruck v. 08.05.2017, 27 Seiten

Nach Auffassung der Klägerin sind die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 15 nicht patentfähig. Insbesondere seien sie nicht neu gegenüber den vor dem Prioritätstag des Streitpatents zugänglichen und heute über den Archiv-Dienst

"Wayback" (web.archive.org) aufrufbaren Internetveröffentlichungen NiK34, NiK35 oder NiK37 bzw. NiK37a, die jeweils sämtliche Merkmale des Streitpatents offenbaren.

Zumindest aber legten die Veröffentlichungen NiK34 und NiK35 jeweils in Kombination mit NiK6/NiK6b, NiK19 oder NiK25 die Gegenstände des Streitpatents nahe.

Diese seien zudem durch die NiK6/NiK6b in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen oder auch in Kombination mit der NiK7 nahegelegt. Von der NiK6/NiK6b unterscheide sich das Streitpatent nur durch die Verwendung von Methotrexat in einer Wirkstoffkonzentration von 50 mg/ml. Die streitpatentgemäße Lösung der Aufgabe, den Injektionsschmerz zu reduzieren, sei unter Berücksichtigung der in NiK7 gelehrt Reduzierung des Injektionsvolumens nahegelegt, da unter den beiden hierfür bestehenden Möglichkeiten die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration gegenüber der Erhöhung der Anzahl der Injektionen im Hinblick auf die Compliance die nahe liegendere sei.

Es bestehe auch kein Vorurteil gegen die subkutane Verabreichung von Methotrexat in der streitpatentgemäßen Wirkstoffkonzentration, etwa wegen erhöhter Toxizität. Dafür seien keine zureichenden Belege beigebracht. In jedem Fall habe der Fachmann Anlass gehabt, höhere Konzentrationen zu testen. Die NiK6/NiK6b und die darin als Referenz genannte NiK30 beschrieben im Übrigen die Verwendung von Einmalspritzen mit der streitpatentgemäßen Wirkstoffkonzentration. Die Gegenstände des Streitpatents seien daher auch durch eine Kombination der Druckschriften NiK6/NiK6b mit NiK30 nahe gelegt.

Auch ausgehend von einer der Druckschriften NiK18 bis NiK20, insbesondere der NiK19, von denen sich das Streitpatent ebenfalls nur durch die Wirkstoffkonzentration unterscheide, seien die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 15 unter Berücksichtigung des Fachwissens oder in Kombination mit der Internetveröffentlichung NiK37, ggf. auch dem Übersichtsartikel NiK16, nahe gelegt.

Entsprechendes gelte für die Gegenstände der Hilfsanträge. Mit den darin beanspruchten geringen Wirkstoffmengen werde das streitpatentgemäße Problem im Übrigen nicht gelöst, da sich hiermit zwangsläufig geringe Injektionsvolumina ergäben. Allenfalls werde die Aufgabe der Bereitstellung einer Alternative gelöst.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 2 046 332 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland 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 16. März 2017 erhält.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 entspricht dem erteilten Patentanspruch 1 mit dem Unterschied, dass folgendes Merkmal angefügt wird:

„ ..., und wobei das Medikament eine Dosierung von 5,0, 7,5, 10,0 oder 12,5 mg Methotrexat enthält“.

Patentanspruch 14 gemäß Hilfsantrag 1 entspricht dem erteilten Patentanspruch 15 mit dem Unterschied, dass zwischen dem Wort „subkutan“ und den Wörtern „zu verabreichen ist“ folgendes Merkmal eingefügt wird:

„ ... in einer Dosierung von 5,0, 7,5, 10,0 oder 12,5 mg ... “.

Die erteilten Patentansprüche 13 und 27 werden gestrichen sowie die Nummerierung und die Rückbezüge der übrigen Patentansprüche entsprechend angepasst.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 entspricht dem erteilten Patentanspruch 1 mit dem Unterschied, dass folgendes Merkmal angefügt wird:

„ ..., und wobei das Medikament eine Dosierung von 12,5 mg Methotrexat enthält“.

Patentanspruch 14 gemäß Hilfsantrag 2 entspricht dem erteilten Patentanspruch 15 mit dem Unterschied, dass zwischen dem Wort „subkutan“ und den Wörtern „zu verabreichen ist“ folgendes Merkmal eingefügt wird:

„ ... in einer Dosierung von 12,5 mg ... “.

Die erteilten Patentansprüche 13 und 27 werden gestrichen. Die Nummerierung und die Rückbezüge der übrigen Patentansprüche werden entsprechend angepasst.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 3 entspricht dem erteilten Patentanspruch 1 mit dem Unterschied, dass folgendes Merkmal angefügt wird:

„ ..., wobei das Medikament in einer Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation enthalten ist und wobei die Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation eine Dosierung von 5,0, 7,5, 10,0 oder 12,5 mg Methotrexat enthält“.

Patentanspruch 7 gemäß Hilfsantrag 3 entspricht dem erteilten Patentanspruch 15 mit dem Unterschied, dass folgendes Merkmal angefügt wird:

„ ..., wobei das Methotrexat in einer Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation enthalten ist und wobei die Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation eine Dosierung von 5,0, 7,5, 10,0 oder 12,5 mg Methotrexat enthält.“

Die erteilten Patentansprüche 5, 6, 8 bis 13, 19, 20, 22 bis 27 werden gestrichen. Die Nummerierung und die Rückbezüge der übrigen Patentansprüche werden entsprechend angepasst.

Hilfsantrag 4 entspricht Hilfsantrag 3 mit den Unterschieden, dass in Patentanspruch 1 und in Patentanspruch 7 jeweils die Dosierungsangaben „5,0, 7,5, 10,0 oder“ gestrichen werden.

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

- VP0 Verzeichnis der zitierten Dokumente
- VP1 Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts vom 19. November 2012 über die Zurückweisung des Einspruchs gegen das Patent EP 2 046 332, 29 Seiten
- VP2 Urteil des britischen High Court of Justice [2016] EWHC 24 (Pat) vom 13. Januar 2016 - Case No: HP-2014-000011 (paralleles Nichtigkeitsverfahren in Großbritannien), 26 Seiten
- VP3 Niederschrift über die Verhandlung vor dem High Court of Justice vom 23. bis 26. November 2015 (Case No: HP-2014-000011), 516 Seiten
- VP4 Österreichische Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels "Methofill 50 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze", Oktober 2015, 15 Seiten
- VP5 Allwood, M., et al. (Eds.), "The Cytotoxics Handbook", 4. Aufl., Radcliffe Medical Press Ltd., Abingdon 2002, S. 124 bis 127 und 133 bis 137
- VP6 Gramatté, T., gutachterliche Stellungnahme, 9. November 2012, 12 Seiten und Anlagen
- VP7 Müller-Ladner, U., Expert Report, 24. September 2015, 33 Seiten
- VP8a Fachinformation "Clexane Forte® 120 mg/0,8 ml Syringe / Clexane Forte® 150 mg/1 ml Syringe", Stand 09.07.14, 2 Seiten

- VP8b Fachinformation "Sanofi Clexane ® 20 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis / Sanofi Clexane ® 40 mg, - Duo, - Klinik, - Praxis", Mai 2014, S. 1 bis 7
- VP8c Fachinformation "Sanofi Clexane ® 60mg, 80mg, 100mg Fertigspritzen", Juli 2011, S. 1 bis 9
- VP9 Müller-Ladner, U., et al., "Tolerability and Patient/Physician Satisfaction with Subcutaneously Administered Methotrexate Provided in Two Formulations of Different Drug Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis", The Open Rheumatology Journal, 2010, 4, S. 15 bis 22
- VP10 Janssen, M., Expertengutachten, 26. Juni 2015, S. 1 bis 5 und Anlagen
- VP11 Jansen, M. M. P. M., Expertengutachten, 3. Juli 2015, S. 1 bis 5 und Anlagen
- VP12 Ring, J., Expertengutachten, 10. August 2015, 5 Seiten und Anlagen
- VP13 Ravelli, A., et al., "Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis", Clinical and Experimental Rheumatology, 1998, 16, S. 181 bis 183
- VP14 Banker, G. S. und Rhodes, C. T. (Eds.), "Modern Pharmaceutics", 4. Aufl., Marcel Dekker, Inc., New York 2002, S. 381 bis 385
- VP15 Avis, K.E. et al. (Eds.), "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", Volume 1, Marcel Dekker, Inc., New York 1992, 2. Aufl., S. 17, 21 bis 26
- VP16 Voigt, R., Pharmazeutische Technologie, 10. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2006, S. XXII, XXIII, 661 bis 663
- VP17 Schweim, H.G., Gutachtliche Stellungnahme im Verfahren gegen das europäische Patent EP 2 046 332 B1 vom 16.03.2017, 11 Seiten und Anlagen
- VP18 Ausdruck aus Arzneimittel-Informationssystem, zu Abseamed®, S. 1 bis 21, <https://portal.dimdi.de/amis/servlet/FlowController/Documents-display>, Ausdruck vom 15.03.2017

- VP18a Übersicht über die in VP18 beschriebenen Abseamed®-Fertigspritzen mit Zulassungs/Reg.-Nummer und Bescheiddatum der Zulassung, 1 Seite
- VP19 Einwendungen Dritter vom 9. September 2014 im Einspruchsbeschwerdeverfahren T0905/13 vor dem EPA, S. 1 bis 8
- VP20 Verkaufszahlen für die erfindungsgemäßen Produkte für die Jahre 2014 und 2015, 1 Seite
- VP21 Beschwerdeschrift im Verfahren vor dem Bezirksgericht Den Haag, 25.10.2016, 4 Seiten
- VP21a Englische Übersetzung von VP21, S. 1 bis 4
- VP22 Beschwerdebegründungsschrift zur Beschwerdeschrift vor dem Bezirksgericht Den Haag, 67 Seiten
- VP22a Englische Übersetzung von VP22, 61 Seiten
- VP23 Hilfsantrag 1
- VP24 Hilfsantrag 2
- VP25 Hilfsantrag 3
- VP26 Hilfsantrag 4
- VP27 Clark, J.S., Expert Declaration vom 9. Juni 2017, S. 1 bis 12 und Anlagen
- VP28 Auszug aus der Deutschen Apotheker Zeitung vom 23.03.2017, S. 34
- VP29 Geschäftsbericht von Bigmar, Inc. für das Jahr 1997, 47 Seiten

Nach Auffassung der Beklagten sind die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 15 patentfähig. Entgegen der Ansicht der Klägerin seien sie nicht neuheits-schädlich durch die Dokumente NiK34, NiK35 oder durch die NiK37a, deren öffentliche Zugänglichkeit sie bestreite, vorweggenommen, da in keiner dieser Druckschriften die subkutane Verabreichung von Methotrexat in einer Methotrexat-Zubereitung mit einer Konzentration von 50 mg/ml Methotrexat zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen aufgezeigt sei.

Die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 15 beruhen auch auf erfinderischer Tätigkeit. Ausgehend von der NiK6/NiK6b unterscheidet sich das Streitpatent

hiervon durch dessen drastisch erhöhte Wirkstoffkonzentration, mit der überraschend eine verbesserte Patienten-Compliance erreicht werde. Die Fachwelt habe am Prioritätstag ausgehend von NiK6/NiK6b keinerlei Verbesserungsbedarf gesehen. Zudem behandle die NiK6/NiK6b nicht den Injektionsschmerz, so dass sich der Fachmann nach deren Lektüre nicht dieser Problematik zugewandt hätte. Jedenfalls aber hätte er sein Augenmerk nicht auf das Injektionsvolumen gerichtet, denn NiK6/NiK6b lehre, dass alle üblicherweise applizierten Dosen mit einer üblichen Wirkstoffkonzentration von 25 mg/ml in einem zur subkutanen Applikation höchst geeigneten Volumenbereich von 0,2 - 1,2 ml verabreicht werden könnten.

Es sei ohne rückschauende Betrachtungsweise auch nicht nachvollziehbar, warum der Fachmann angesichts zahlreicher Faktoren für den Injektionsschmerz unter Inkaufnahme unkalkulierbarer Risiken für den Patienten ausgerechnet die Erhöhung der Konzentration des Zytostatikums Methotrexat in Erwägung gezogen haben sollte. Vielmehr hätte er zur Vermeidung unkalkulierbarer Risiken entsprechend der Lehre der NiK14 die Verteilung auf mehrere separate Injektionen unter Beibehaltung der üblichen Konzentration von jeweils 25 mg/ml vorgezogen.

Auch ausgehend von einer der Druckschriften NiK18, NiK19 oder NiK20 seien die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 15 nicht nahegelegt. Diese Druckschriften offenbarten ebenfalls nicht das streitpatentgemäße Merkmal der Wirkstoffkonzentration von etwa 50 mg/ml, so dass die Erfindung auch unter Berücksichtigung des Fachwissens aus den gleichen Gründen wie bei der Wahl von NiK6/NiK6b als Ausgangspunkt nicht nahe gelegen habe. Zudem weise die NiK19 nicht auf Injektionsschmerzen hin und offenbare auch nicht das Merkmal der subkutanen Verabreichung, während sich die NiK18 und NiK20 nicht mit den Aspekten der lokalen Verträglichkeit und/oder des Injektionsschmerzes befassen. Auch die NiK34 und NiK35 gäben aus den bereits genannten Gründen keine Anregung, zur streitpatentgemäßen Wirkstoffkonzentration zu gelangen, da sich aus diesen Druckschriften allenfalls die Verwendung von Methotrexat-Lösungen

zur intravenösen Verabreichung bei der Behandlung von Tumorerkrankungen ergebe, wobei das Lyophilisat eine Konzentration von 50 mg/ml in der Rekonstitutionslösung, nicht aber in der Verabreichungslösung aufweise.

Aus diesen Gründen seien auch die Gegenstände der Hilfsanträge patentfähig.

### **Entscheidungsgründe**

Die auf die Nichtigkeitsgründe 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. Das Streitpatent betrifft konzentrierte Methotrexat-Lösungen, insbesondere die Verwendung von Methotrexat zur Herstellung eines subkutan (= s.c.) zu verabreichenden Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wobei das Methotrexat in einer Konzentration von etwa 50 mg/ml in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel vorliegt (vgl. NiK1 S. 2 Abs. [0001] und Patentansprüche 1 und 15).

Gemäß der Streitpatentschrift ist der pharmazeutische Wirkstoff Methotrexat seit den frühen 50iger Jahren bekannt. Methotrexat hemmt als Folsäure-Antagonist irreversibel intrazellulär die Dehydrofolat-Reduktase mit konsekutiver Inhibition der Purinsynthese. Desweiteren hemmt er die LTB<sub>4</sub>-Synthese von Neutrophilen, die IL-1-Synthese und die Endothelzellproliferation. Außerdem supprimiert er die zellvermittelte Immunität. Methotrexat wurde daher lange Zeit als Zytostatikum in der Onkologie verwendet, aber auch schon seit Ende der 50iger Jahren bei Psoriasis und rheumatoider Arthritis eingesetzt (vgl. NiK1 S. 2 Abs. [0002] und [0003]).

Rheumatoide Arthritis wird in der Regel zunächst mit schmerzlindernden und entzündungshemmenden NSAR (= nicht-steroidale Antirheumatika) und Kortikoiden behandelt. Einen krankheitsmodifizierenden Effekt haben dagegen nur sog. DMARD's (= Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs). Diese auch als Basistherapeutika bezeichneten Wirkstoffe greifen direkt in das Krankheitsgeschehen ein und können den Krankheitsprozess bremsen. Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung handelt, müssen sie meist über lange Zeiträume bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit eingenommen werden. Ein Beispiel für ein derartiges Basistherapeutikum ist Methotrexat (vgl. NiK1 S. 2 Abs. [0004] und [0005]). Methotrexat wird dabei einmal pro Woche mit einer Dosis von 5,0 bis 30,0 oder 40,0 mg oral oder parenteral verabreicht. Da Methotrexat aus Tabletten unzuverlässiger resorbiert wird und die Handhabung von selbst zuzubereitenden Methotrexat-Lösungen durch Rheumatologen oder Hausärzte wegen des Fehlens entsprechender Abzugssysteme nicht zugelassen ist, wurden Fertigspritzen zur parenteralen Verabreichung von Methotrexat-Lösungen entwickelt, in welchen der Wirkstoff in einer Konzentration von bis zu 25 mg/ml in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel vorliegt, so dass sich Methotrexat zum "Goldstandard" in der Behandlung von rheumatoider Arthritis entwickelt hat (vgl. NiK1 S. 2 Abs. [0006] bis [0009]).

Auch die subkutane Verabreichung von Methotrexat zur Behandlung von rheumatoider Arthritis ist im Stand der Technik bekannt (vgl. NiK1 S. 2 Abs. [0008] bis S. 3 Abs. [0010]). Trotz der vorteilhafteren Bioverfügbarkeit und der insbesondere bei Kindern zu beobachtenden Abneigung gegen die Einnahme von Tabletten ist gerade die subkutane Verabreichung mit Schwierigkeiten verbunden. In der Praxis entwickelten Patienten eine ablehnende Haltung, da im wöchentlichen Zeitabstand eine relativ große Menge an Wirkstofflösung unter die Haut einzubringen ist, weshalb ein Bedarf an einer Methotrexat-Formulierung besteht, die dem Patienten möglichst einfach und schmerzfrei bei guter Bioverfügbarkeit über einen langen Zeitraum hinweg regelmäßig, insbesondere

wöchentlich, verabreicht werden kann und damit zu einer hohen Patienten-Compliance führt (vgl. NiK1 S. 3 Abs. [0011] und [0012]).

2. Die Aufgabe des Streitpatents besteht somit in der Bereitstellung einer hinsichtlich des Schmerzempfindens verbesserten Methotrexat-Zubereitung zur subkutanen Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen (vgl. NiK1 S. 3 Abs. [0013] iVm mit Abs. [0011] und [0012]).

Eine weitergehende Aufgabe liegt dem Streitpatent nicht zugrunde. Eine solche kann auch nicht in der Verbesserung der Verträglichkeit der Methotrexat-Zubereitung gesehen werden. Denn das technische Problem ergibt sich aus dem, was die Erfindung tatsächlich leistet (vgl. BGH GRUR 2010, 602 – Gelenkanordnung m.w.N.). Vorliegend ermöglicht die Lösung des Streitpatents eine einfache und möglichst schmerzfreie Verabreichung von Methotrexat. Die Anwendung der streitpatentgemäßen Lösung kann wiederum zu einer besseren Verträglichkeit von Methotrexat führen. Die bessere Verträglichkeit stellt somit eine Kenntnis dar, die sich erst aus der Anwendung der streitpatentgemäßen Lehre ergeben hat und daher im Streitpatent auch nicht näher belegt wird. Sie ist deshalb für die Formulierung der Aufgabe nicht heranzuziehen (vgl. Schulte PatG, 10. Aufl., § 4 Rn. 35).

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 durch die Verwendung von Methotrexat zur Herstellung eines subkutan zu verabreichenden Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen und gemäß Patentanspruch 15 durch Methotrexat zur Verwendung in der Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen.

Der Patentanspruch 1 weist folgende Merkmale auf (vgl. NiK1):

- 1.1 Verwendung von Methotrexat
- 1.2 zur Herstellung eines subkutan zu verabreichenden Medikaments
- 1.3 zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wobei

1.4 das Methotrexat in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel

1.5 in einer Konzentration von etwa 50 mg/ml vorliegt.

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team, bestehend aus einem Mediziner, der auf dem Gebiet der entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis tätig ist, und einem pharmazeutischen Technologen oder Galeniker mit Hochschulausbildung und mehrjähriger praktischer Erfahrung auf dem Gebiet der Formulierung von flüssigen Arzneiformen für parenterale Verabreichungen.

## II.

Die der erteilten Fassung entsprechenden Patentansprüche 1 bis 28 nach Hauptantrag erweisen sich mangels Patentfähigkeit als nicht bestandsfähig.

1. Es kann im Ergebnis dahingestellt bleiben, inwiefern die von der Klägerin geltend gemachten Bedenken hinsichtlich der Neuheit begründet sind. Hiergegen dürfte nach Ansicht des Senats jedoch sprechen, dass in keiner der angeführten Entgegenhaltungen unmittelbar und eindeutig die subkutane Verabreichung von Methotrexat in einer Konzentration gemäß Merkmal 1.5 zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen aufgezeigt sein dürfte. Die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche 1 und 15 beruhen jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

2. Methotrexat-Lösungen für die Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen sind, wie sich aus NiK6/NiK6b, NiK16 und der Streitpatentschrift selbst ergibt, dem Fachmann bekannt (vgl. NiK6b S. 1 Zusammenfassung; vgl. NiK16 S. 779 Titel und Abs. 1 Satz 1 und 2 sowie S. 787 le. Abs.; vgl. NiK1 S. 2 Abs. [0007] bis [0009]). NiK6/NiK6b empfiehlt für derartige Behandlungen die subkutane und intramuskuläre Verabreichung von 0,2 bis 1,2 ml einer Methotrexat-Zubereitung, die 25 mg/ml Methotrexat enthält, für die

wöchentliche Dosis von 5 bis 30 mg Methotrexat zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (vgl. NiK6b S. 3/4 seitenübergr. Abs. iVm S. 1 dritte. Abs. Satz 2). NiK6/NiK6b lehrt weiterhin, die Methotrexat-Zubereitung insbesondere subkutan zu injizieren, da die s.c. Applikation gegenüber der intramuskulären Verabreichung weniger schmerzhaft und damit mit einer weniger negativen Erfahrung verbunden ist (vgl. NiK6b S. 2 Abs. 3). Für den Fachmann lag es angesichts dessen nahe, sich auf der Suche nach einer hinsichtlich des Schmerzempfindens verbesserten Methotrexat-Zubereitung zur subkutanen Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen mit bekannten Zusammensetzungen zu befassen und diese auf Optimierungsmöglichkeiten zu überprüfen (vgl. BGH GRUR 2010, 607 – Fettsäurezusammensetzung).

Zu den naheliegenden Optimierungsmöglichkeiten gehört es in Kenntnis der NiK6/NiK6b, den Injektionsschmerz bei der s.c. Verabreichung zu verringern. Dieser entsteht zum einen durch den – unvermeidbaren – Einstich der Injektionsnadel und zum anderen durch die lokale Wirkung der injizierten Wirkstofflösung am Injektionsort. Dabei kann eine Reihe von Faktoren eine Rolle spielen. Zu diesen Faktoren gehören beispielsweise die Größe der Injektionsnadel, die Art der Nadelinsertion und der Ort der Injektionsstelle bzw. der pH-Wert und die Osmolalität der Injektionslösung oder die Auswahl eines Konservierungsmittels (vgl. NiK7 S. 729/730 seitenübergr. Abs., S. 730 li. Sp. 1. vollst. Abs. Satz 1). Von besonderer Bedeutung für den Injektionsschmerz ist der Fachliteratur zur Folge aber das Injektionsvolumen, insbesondere wenn bei der s.c. Applikation das Injektionsvolumen von 0,5 ml auf 1,0 ml erhöht wird (vgl. NiK7 S. 729 re. Sp. Abs. "Results" und "Conclusions", S. 730 re. Sp. "Results" Abs. 1 und S. 731 re. Sp. Abs. "Summary"). Damit richtet der Fachmann sein Augenmerk auf das Injektionsvolumen bei der s.c. Verabreichung einer Methotrexat-Zubereitung.

In Bezug auf das Injektionsvolumen stehen ihm prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: zum einen die Aufteilung der Zubereitung auf zwei oder mehrere Verabreichungsvorgänge (vgl. NiK14 S. 1008 re. Sp. Abs. 1 und 2) und zum

anderen die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration in der Zubereitung, so dass weniger Zubereitungsvolumen injiziert werden muss (vgl. NiK7 u.a. S. 731 re. Sp. Abs. "Summary"). Da bei einer Aufteilung der Methotrexat-Zubereitung auf zwei oder mehr s.c.-Injektionen der unvermeidbare Einstichschmerz verdoppelt oder sogar vervielfacht wird, was der streitpatentgemäßen Aufgabe der Schmerzreduktion zuwider läuft, wandte sich der Fachmann der Möglichkeit zu, das Injektionsvolumen durch Erhöhung der Konzentration von Methotrexat in der Zubereitung zu verringern.

Für die Abschätzung einer Konzentrationserhöhung wird er sich im Stand der Technik umsehen, welche Methotrexat-Zubereitungen mit höheren Konzentrationen als der aus NiK6/NiK6b bekannten Konzentration von 25 mg/ml bereits bekannt sind. Dabei wird er auf die in NiK6/NiK6b als Referenz [16] zitierte Entgegenhaltung NiK30 treffen. In dieser wird die Stabilität von Methotrexat-Lösungen untersucht. Diese Stabilitätsuntersuchungen werden anhand von Methotrexat-Zubereitungen mit einer Konzentration von 50 mg/ml Methotrexat durchgeführt. Da diese Zubereitungen für die Praxis bestimmt sind (vgl. NiK30 S. 238 re. Sp. vorle. Abs.), geht der Fachmann davon aus, dass Zubereitungen mit 50 mg/ml Methotrexat eine gebräuchliche Konzentration an Methotrexat für parenteral zu applizierende Injektionen enthalten, weshalb er derartig konzentrierte Methotrexat-Zubereitungen für seine Problemlösung in Betracht zieht und diese in der aus NiK6/NiK6b bekannten subkutanen Anwendung von Methotrexat zur Behandlung von rheumatoider Arthritis untersucht.

Obwohl aus der Einleitung der NiK30 hervorgeht, dass Methotrexat zytotoxisch wirkt und daher in der Onkologie als Wirkstoff bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen eingesetzt wird (vgl. NiK30 S. 237 spaltenübergr. Abs., S. 237/238 seitenübergr. Abs. und S. 238 spaltenübergr. Abs.), wird der Fachmann diese Druckschrift bei der Suche nach einer hinsichtlich des Schmerzempfindens verbesserten Methotrexat-Zubereitung zur subkutanen Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen dennoch berücksichtigen. Denn NiK30 beschäftigt sich im Kern nicht mit der onkologischen Anwendung von Methotrexat,

da abgesehen von den angegebenen Fundstellen in der Einleitung die onkologische Anwendung mit keinem Wort erwähnt wird. Vielmehr betrifft diese Druckschrift eine Studie zur Stabilität von Methotrexat-Zubereitungen in vorgefüllten Einwegspritzen aus Kunststoff (vgl. NiK30 u.a. S. 237 Titel, "Summary" Satz 1 und S. 244 li. Sp. le. Abs.), wobei die Stabilitätsuntersuchungen der Methotrexat-Zubereitungen unabhängig von deren Anwendungsbereich durchgeführt werden. Der mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen befasste Fachmann hat sogar eine konkrete Veranlassung, diese Druckschrift in Betracht zu ziehen, da die NiK6/NiK6b im Zusammenhang mit der subkutanen Applikation von Methotrexat bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis die Druckschrift NiK30 hinsichtlich der Lagerstabilität von Methotrexat-Lösungen gezielt zitiert (vgl. NiK6b S. 3 le. Abs. bis S. 4 3. vollst. Abs., wobei das Literaturzitat [16] in NiK6b der NiK30 entspricht). Damit weist bereits die NiK6/NiK6b den Fachmann auf die NiK30 und die darin aufgezeigten Methotrexat-Zubereitungen mit 50 mg/ml Methotrexat hin. Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 ist somit durch die Zusammenschau der NiK6/NiK6b mit der Methotrexat-Zubereitung nach NiK30 nahe gelegt.

**3.** Das Argument, die NiK6/NiK6b habe das Problem der Schmerzhaftigkeit durch einen Übergang von der i.m. auf die s.c. Applikation bereits gelöst, weshalb es keinen Anlass gegeben habe, die Lösung aus NiK6/NiK6b weiter zu verbessern, kann nicht durchgreifen. Dieser Druckschrift ist zwar zu entnehmen, dass die subkutane Injektion weniger schmerzhaft und daher mit einer weniger unangenehmen Erfahrung verbunden ist als die intramuskuläre Injektion (vgl. NiK6b S. 2 3. vollst. Abs.). Der Fachmann entnimmt ihr aber nicht, dass die s.c. Applikation schmerzfrei und daher das streitpatentgemäße Problem der Schmerzhaftigkeit gelöst ist, zumal dem Fachmann aus NiK7 bekannt ist, dass Injektionsvolumina, die größer als 0,5 ml sind, zu einer maßgeblichen Steigerung des Schmerzes bei der s.c. Verabreichung führen (vgl. NiK7 S. 729 re. Sp. Abs. "Conclusions" und S. 731 Abs. "Summary"). In der NiK6/NiK6b werden aber weiterhin Volumina bis zu 1,2 ml als äußerst geeignet ("extremely suited") in Betracht gezogen. Angesichts dieser Volumina sieht der Fachmann daher nach

wie vor eine Möglichkeit zur Verbesserung der in NiK6/NiK6b aufgezeigten Methotrexat-Injektionen.

4. Der Fachmann wird entgegen der Ansicht der Beklagten durch die NiK14 auch nicht dazu angeregt, das streitpatentgemäße Problem durch Aufteilung des zu applizierenden Volumens an Methotrexat-Zubereitung auf zwei Spritzen zu lösen. NiK14 verweist wie NiK6/NiK6b darauf, dass die s.c. Verabreichung weniger schmerzhaft ist wie die i.m. Applikation (vgl. NiK14 S. 1008 re. Sp. Z. 6 bis 8). Zugleich zeigt diese Druckschrift auf, dass bei der Verabreichung größerer Wirkstoffmengen an Methotrexat eine Aufteilung der Injektion auf zwei Spritzen erforderlich ist (vgl. NiK14 spaltenübergr. Abs. 1e. Satz). Damit ergibt sich gegenüber der Lehre der NiK6/NiK6b aber kein Fortschritt bzw. keine Verbesserung, da bereits aus NiK6/NiK6b die s.c. Applikation mit einem Injektionsvolumen von 0,2 bis 1,2 ml bekannt ist (vgl. NiK6b S. 3/4 seitenübergr. Abs.), so dass das in NiK14 pro Spritze verwendete Injektionsvolumen von 1 ml die gleichen Schmerzen auslösen muss wie die Injektionen bei der Behandlung gemäß NiK6/NiK6b. Der Fachmann hatte somit keinen Anlass, diese Druckschrift zur Verbesserung des Schmerzempfindens bei der subkutanen Verabreichung einer Methotrexat-Zubereitung in Betracht zu ziehen, zumal bei einer Aufteilung der Applikation auf zwei subkutane Injektionen auf alle Fälle der unvermeidbare Einstichschmerz verdoppelt wird, was dem streitpatentgemäßen Ziel der Schmerzverminderung zuwider läuft.

5. Es bestanden zum maßgeblichen Zeitpunkt ferner keine Bedenken hinsichtlich toxischer Nebenwirkungen bei der s.c. Applikation einer Methotrexat-Zubereitung in einer Konzentration von 50 mg/ml. Denn trotz der Konzentrationserhöhung bleibt die verabreichte Menge an Methotrexat und somit die Plasmakonzentration an Methotrexat im Körper gleich, so dass bei einer Konzentrationserhöhung der Zubereitung lediglich die lokale Toxizität am Applikationsort zu betrachten ist. Diesbezüglich ist es allerdings der Fachwelt bekannt, dass bei s.c. Dosen bis zu 40 mg/m<sup>2</sup> Methotrexat keine lokale Toxizität beobachtet wird (vgl. NiK26 S. 1884 re. Sp. "Patient Study" bis S. 1885

spaltenübergr. Abs. und S. 1885 Fig. 2). Zudem berichtet beispielsweise die NiK14 davon, dass bei der s.c. Verabreichung von 50 mg Methotrexat keine lokalen Reaktionen beobachtet werden (vgl. NiK14 S. 1008 spaltenübergr. Abs.). Daher hat der Fachmann Methotrexat-Zubereitungen mit einer Konzentration von 50 mg/ml Wirkstoff hinsichtlich gravierender toxischer Nebenwirkungen als unbedenklich eingestuft. Etwaige lokale Nebenreaktionen hätte er im Zweifel zudem durch relativ einfach durchzuführende *in vitro* und/oder *in vivo* Experimente überprüfen können, für die ihm eine Reihe von Standardmodellen zur Verfügung standen (vgl. z.B. NiK31 S. 1507 li. Sp. Zusammenfassung Abs. "Methods" und S. 1508 re. Sp. Abs. "Rat Foot Edema Model"). Im Übrigen legt auch die Streitpatentschrift kein besonderes Augenmerk auf mögliche Nebenwirkungen, da diese mit keinem Wort erwähnt werden. Dies lässt darauf schließen, dass auch die Erfinder keine Bedenken hinsichtlich toxischer Nebenwirkungen bei der s.c. Applikation einer Methotrexat-Zubereitung mit 50 mg/ml Wirkstoff hatten, da es ansonsten zur auf dem einschlägigen Fachgebiet üblichen Sorgfalt gehören würde, auf Nebenwirkungen explizit einzugehen.

**6.** Ebenso kann die Entwicklungsdauer für die streitpatentgemäße Methotrexat-Zubereitung 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 – Dreinahtschlauchfolienbeutel). Im vorliegenden Fall kann die von der Beklagten ins Feld geführte, auf einen großen Markterfolg gestützte Hilfserwägung nicht zu einer Annahme 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 – 122 Elastische Bandage).

Der nach Ansicht der Beklagten lang andauernde Entwicklungsprozess der streitpatentgemäßen Lösung trotz der zeitlich weit zurückreichenden ersten Zulassung von Methotrexat zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis durch die FDA (vgl. NiK16 S. 779 Abs. 1, S. 780 Abs. 1) kann ebenfalls nicht das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit begründen (vgl. Busse, Patentgesetz, 8. Aufl., § 4 Rn. 179). Denn wie die Klägerin nachvollziehbar dargelegt hat, hat die Fachwelt seit der ersten Zulassung von Methotrexat zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis im Jahr 1988 in einem stetigen Entwicklungsprozess zunächst im Jahr 1995 die 25 mg/ml Formulierung von Methotrexat und danach im Jahr 2000 die subkutane Verabreichung etabliert (vgl. VP2 Rn. 109; vgl. NiK6/NiK6b S. 4/5 "Decision"; vgl. NiK8 S. 16 Z. 1 und Fußnote). Wiederum 6 Jahre danach wurde dann die streitpatentgemäße Lehre im Prioritätsjahr 2006 aufgefunden, die somit im normalen Entwicklungszeitraum dieses Wirkstoffs für die Indikation der entzündlichen Autoimmunerkrankungen liegt, so dass hier nicht von einer Stagnation im Stand der Technik die Rede sein kann. Vielmehr hat die Entwicklung im Stand der Technik Anregungen für eine Weiterentwicklung gegeben.

7. Schließlich kann sich der Senat der Auffassung, dass bereits das Erkennen der Aufgabe eine erfinderische Tätigkeit begründe, nicht anschließen. Generell ist festzustellen, dass die Aufgabenstellung als solche noch keine Erfindung ist, da die Erfindung in der Lösung des zugrunde liegendem Problem liegt (vgl. Benkard, PatG, 11. Aufl., § 1 Rn. 58 und 59). Allerdings können Art und Inhalt der technischen Problemstellung die Feststellung einer erfinderischen Tätigkeit beeinflussen. So kann sich bei einer Lösung der erforderliche schöpferische Überschuss auch aus den Schwierigkeiten ergeben, das zugrunde liegende Problem zu definieren und so erst den Weg zu seiner Lösung zu erkennen (vgl.

Benkard, PatG, 11. Aufl., § 1 Rn. 60). Dies ist vorliegend aber nicht der Fall. Denn dem Fachmann war zum maßgeblichen Zeitpunkt aus der NiK6/NiK6b die subkutane und intramuskuläre Verabreichung einer Methotrexat-Zubereitung für die Behandlung der rheumatischen Arthritis bekannt. Zudem lehrt ihn diese Druckschrift, dass die subkutane Verabreichung mit weniger Schmerzen verbunden ist als die intramuskuläre Verabreichung (vgl. in II.2. Abs. 1 angegebene Fundstellen in NiK6b). Damit wird dem Fachmann das generelle Problem des Schmerzempfindens bei der subkutanen und intramuskulären Applikation von Methotrexat vor Augen geführt, so dass das Erkennen dieses Problems für den Fachmann auf der Hand liegt.

**8.** Nachdem die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass ihre Antragsstellung nach dem Hauptantrag als in sich geschlossen anzusehen ist, erübrigt es sich festzustellen, ob im nebengeordneten Patentanspruch 15 und in den nachgeordneten Patentansprüchen 2 bis 14 bzw. 16 bis 28 ein bestandsfähiger Rest zu erkennen ist (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsvermittlungsverfahren II; BGH GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

### III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigte Fassung gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 3 erweist sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit gleichfalls als nicht patentfähig.

**1.** Der Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 nach Hauptantrag durch das Merkmal

1.6 wobei das Medikament eine Dosierung von 5,0, 7,5, 10,0 oder 12,5 mg Methotrexat enthält.

Im Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 ist Merkmal 1.6 auf die Dosierung von 12,5 mg Methotrexat weiter beschränkt.

Diese mit dem Merkmal 1.6 verbundenen Beschränkungen können das Beruhen der streitgegenständlichen Verwendung auf einer erfinderischen Tätigkeit jedoch nicht begründen. Denn die nunmehr beanspruchten Dosierungen von Methotrexat zur Behandlung von rheumatischer Arthritis sind aus dem Stand der Technik bekannt, in dem die Dosierungen zwischen 5 mg und 30 mg pro Woche variieren und Einzeldosen mit 7,5, 10, 15 und 20 mg Methotrexat für die Behandlung von rheumatoider Arthritis bekannt sind (vgl. NiK6b S. 1 drittle. Abs. Satz 2, S. 3 Abs. 2, S. 3/4 seitenübergr. Abs. und S. 5 Abs. 3). Von dieser Sachlage ausgehend, anhand von Dosisfindungsstudien jene Dosierungen, insbesondere die im Hilfsantrag 2 beanspruchte Dosierung von 12,5 mg Methotrexat, zu ermitteln, mit der sich der gewünschte Effekt der möglichst niedrigen Schmerzhaftigkeit einstellt, bedarf es keines erfinderischen Zutuns. Vielmehr sind solche Versuche dem fachmännischen Können und somit der Routinetätigkeit zuzuordnen.

Die Argumentation, dass bei einer streitpatentgemäßen Dosierung von 12,5 mg Methotrexat mit der in NiK6/NiK6b angegebenen Zubereitung, die 25 mg/ml Methotrexat enthalte, eine subkutane Applikation von 0,5 ml Methotrexat-Zubereitung möglich sei und damit das nach NiK7 anzustrebende Injektionsvolumen eingehalten werde, so dass es in Anbetracht des Risikos von Nebenwirkungen bei einer Erhöhung der Methotrexatkonzentration in der Zubereitung keinen Anlass für eine weitere Verbesserung gegeben habe, kann nicht durchgreifen. Aus der NiK7 ist ein signifikanter Anstieg des Schmerzempfindens bei einer Volumensteigerung einer s.c. Injektion von 0,5 auf 1,0 ml bekannt (vgl. NiK7 S. 729 re. Sp. "Conclusions" Satz 2). Dieses Erkenntnis entnimmt der Fachmann, dass selbst ein Injektionsvolumen von 0,5 ml mit Schmerzen verbunden ist. Er ist daher veranlasst, bei der Lösung der

streitpatentgemäßen Aufgabe nach Möglichkeiten einer Verringerung des Injektionsvolumens unter 0,5 ml zu suchen, um ein möglichst geringes Schmerzempfinden bei der s.c. Applikation zu erreichen.

2. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 des 3. Hilfsantrags ergänzt den Gegenstand Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 durch das zusätzliche Merkmal, dass das Medikament in einer Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation enthalten ist.

Unter einer Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation versteht die Streitpatentschrift eine Vorrichtung, welche ein die streitpatentgemäße pharmazeutische Lösungsformulierung in der gewünschten Einzeldosierung beinhaltendes Behältnis und eine Injektionsnadel (Kanüle) umfasst, durch die das Medikament dem Patienten appliziert werden kann. Ferner umfasst die Vorrichtung eine mechanische Anordnung, mit deren Hilfe das Medikament durch die Injektionsnadel aus dem Behältnis unter vollständiger Entleerung gedrückt werden kann. Insbesondere handelt es sich bei dieser Vorrichtung um eine Fertigspritze, die auf dem Gebiet der Therapie von entzündlichen Autoimmunerkrankungen mit Methotrexat bekannt ist (vgl. NiK1 S. 4 Abs. [0022] und [0024]).

Wie somit schon das Streitpatent angibt, ist dieses Merkmal bereits fachbekannt. Im Stand der Technik werden darüber hinaus in Fertigspritzen abgefüllte Methotrexat-Zubereitungen angegeben. So weist auch die NiK6/NiK6b im Zusammenhang mit der subkutanen Verabreichung von Methotrexat auf Fertigspritzen hin (vgl. NiK6b S. 2 3. und 4. Spiegelpunkt, S. 3/4 seitenübergr. Abs.). Da die streitpatentgemäßen Fertigspritzen nicht so ausgestaltet sind, dass sie sich von den im Stand der Technik aufgezeigten unterscheiden, kann dieses zusätzliche Merkmal ein Beruhen der streitpatentgemäßen Verwendung auf erfinderischer Tätigkeit nicht begründen.

3. Die weiteren Patentansprüche der Hilfsanträge 1 bis 3 bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagtenvertreter in der mündlichen Verhandlung erklärt haben, dass sie die Antragsstellung nach den Hilfsanträgen bis auf den 4. Hilfsantrag als geschlossene Anspruchssätze verstehen (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsvermittlungsverfahren II; BGH GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

#### IV.

Auch die von der Beklagten hilfsweise verteidigte Fassung gemäß Hilfsantrag 4 ist mangels erfinderischer Tätigkeit nicht patentfähig.

1. Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 4 unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 3 nur dadurch, dass aus den vier angegebenen Dosierungen für Methotrexat nunmehr die Dosierung von 12,5 mg Methotrexat beansprucht wird. Somit gilt für diesen Patentanspruch dasselbe wie für den jeweiligen Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 und 3, weshalb auch der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 4 nahe gelegen hat und daher nicht patentfähig ist.

2. Dieses Schicksal teilt der nebengeordnete Patentanspruch 7, für den von Seiten der Beklagten kein eigenständiger erfinderischer Gehalt geltend gemacht worden ist. Dieser ist auch für den Senat nicht erkennbar.

Dieser Patentanspruch ist auf Methotrexat zur Verwendung in der Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen gerichtet und umfasst dieselben technischen Merkmale wie der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4, so dass für das beanspruchte Methotrexat dieselben Erwägungen gelten wie für den Gegenstand des Patentanspruchs 1. Der Gegenstand des Patentanspruchs 7 ist damit ebenfalls vom Stand der Technik nahegelegt und somit nicht patentfähig.

3. Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in den Gegenständen der nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 6 und 8 bis 12 gemäß Hilfsantrag 4 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Ein solcher ist auch nicht ersichtlich, zumal Wasser bzw. isotonische Kochsalzlösungen für subkutane Methotrexat-Formulierungen üblich sind (vgl. z.B. NiK30 S. 238 spaltenübergr. Abs. und S. 238/239 Kap. "Chemicals and reagents") und möglichst einfach zu bedienende Fertigspritzen für Methotrexat-Zubereitungen fachbekannt sind (vgl. NiK1 S. 4 Abs. [0024] und NiK6b S. 3/4 seitenübergr. Abs.). Auch die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit Methotrexat-Injektionen ist im Stand der Technik aufgezeigt (vgl. z.B. NiK6b S. 1 Abs. 2 und 4). Diese Patentansprüche sind daher ebenfalls nicht patentfähig.

#### V.

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.

#### VI.

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