



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
1. Februar 2023

3 Ni 21/21 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 1 457 208

(DE 60 2004 001 893)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 1. Februar 2023 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, den Richter Schwarz, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und die Richterin Dr.-Ing. Philipps

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 457 208 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 aufgrund der internationalen Anmeldung vom 15. März 2004 unter Inanspruchnahme der dänischen Priorität DK 200300399 vom 14. März 2003 auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilten europäischen Patents (Streitpatent) mit der Bezeichnung „Methods and pharmaceutical compositions for reliable achievement of acceptable serum testosterone levels“ (in Deutsch laut Streitpatentschrift: „Verfahren und

Zusammensetzungen zum zuverlässigen Erreichen eines günstigen Serumentestosteronspiegels“).

Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen 60 2004 001 893.7 geführte Streitpatent betrifft Zusammensetzungen von Testosteronestern in Rizinusöl, welche nach intramuskulärem Einspritzen zuverlässige physiologisch günstige Serumentestosteronspiegel über einen längeren Zeitraum gewährleisten und umfasst in der am 28. Februar 2007 veröffentlichten korrigierten Fassung 17 Patentansprüche, von denen die nebengeordneten Patentansprüche 1, 7, 8, 9 und 12 folgende Fassung haben:

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent.
7. A pharmaceutical formulation containing 1.000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.
8. Use of a composition as defined in any one of claims 1-6 or a pharmaceutical formulation as defined in claim 7 in male contraception.
9. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent.
12. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent."

In deutscher Sprache lauten sie gemäß Streitpatentschrift:

1. Zusammensetzung, die für das intramuskuläre Einspritzen formuliert ist, umfassend einen Testosteronester ausgewählt aus der Gruppe von Estern bestehend aus linearen und verzweigten Nonanoaten, Decanoaten, Undecanoaten, Dodecanoaten, Tridecanoaten, Tetradecanoaten und Pentadecanoaten; und ein Vehikel umfassend Rizinusöl in einer Konzentration von 25 - 45 Vol.-% und ein Hilfslösungsmittel.
7. Pharmazeutische Rezeptur enthaltend 1000 mg Testosteronundecanoat in einem Vehikel von 4 ml einer Mischung von Rizinusöl und Benzylbenzoat in einem Verhältnis von 1:1,7, auf das Volumen bezogen.
8. Verwendung einer Zusammensetzung wie in einem der Ansprüche 1 - 6 definiert, oder einer pharmazeutischen Rezeptur, wie in Anspruch 7 definiert, in einem empfängnisverhütenden Mittel für Männer.
9. Verwendung eines Testosteronesters ausgewählt aus der Gruppe von Estern bestehend aus linearen und verzweigten Nonanoaten, Decanoaten, Undecanoaten, Dodecanoaten, Tridecanoaten, Tetradecanoaten und Pentadecanoaten für die Zubereitung eines Medikaments für die Behandlung von primärem und sekundärem Hypogonadismus beim Mann, wobei das Medikament in Form einer intramuskulären Einspritzung vorliegt und ein Vehikel umfasst, das Rizinusöl in einer Konzentration von 25 - 45 Vol.-% und ein Hilfslösungsmittel umfasst.
12. Verwendung eines Testosteronesters ausgewählt aus der Gruppe von Estern bestehend aus linearen und verzweigten Nonanoaten, Decanoaten, Undecanoaten, Dodecanoaten, Tridecanoaten, Tetradecanoaten und Pentadecanoaten für die Zubereitung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten und Symptomen, die mit mangelhaften Testosteronspiegeln bei einem Mann assoziiert sind, der eine Therapie mit einem Progestin oder Gonadotropin unterdrückenden Mittel durchmacht, wobei das Medikament in Form einer intramuskulären Einspritzung vorliegt und ein Vehikel umfasst, das Rizinusöl in einer Konzentration von 25 - 45 Vol.-% und ein Hilfslösungsmittel umfasst.

Mit ihrer Nichtigkeitsklage begehrt die Klägerin die vollständige Nichtigkeitsklärung des Streitpatents wegen fehlender Patentfähigkeit. Die Beklagte verteidigt ihr Patent in der korrigierten erteilten Fassung sowie nach Maßgabe von vier Hilfsanträgen. Die erteilten nebengeordneten Patentansprüche 1, 7 bis 9 und 12 sollen dabei nach den Hilfsanträgen 1 bis 4 wie folgt geändert werden (Unterschied zur erteilten Fassung unterstrichen):

Hilfsantrag 1:

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

~~7.6.~~ A pharmaceutical formulation containing ~~1.000~~ mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.

~~8.7.~~ Use of a composition as defined in any one of claims ~~1-6-5~~ or a pharmaceutical formulation as defined in claim ~~7-6~~ in male contraception.

~~9.8.~~ Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

~~12.11.~~ Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

Hilfsantrag 2:

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of at least 55 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

- 7.6. _____ A pharmaceutical formulation containing ≥ 1.000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.
- 8.7. _____ Use of a composition as defined in any one of claims 1-6-5 or a pharmaceutical formulation as defined in claim 7-6 in male contraception.
- 9.8. _____ Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of at least 55 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate.
- 12.11. _____ Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of at least 55 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

Hilfsantrag 3:

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of 55 to 65 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

- ~~7.5.~~ 7.5. A pharmaceutical formulation containing ~~1~~1.000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.
- ~~8.6.~~ 8.6. Use of a composition as defined in any one of claims ~~1-6~~4 or a pharmaceutical formulation as defined in claim ~~7~~5 in male contraception.
- ~~9.7.~~ 9.7. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of 55 to 65 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate.
- ~~12.10.~~ 12.10. Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of 55 to 65 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

Hilfsantrag 4:

- ~~1. A composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent.~~

~~7. A pharmaceutical formulation containing 1.000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.~~

~~8.1. Use of a composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of 55 to 65 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate, as defined in any one of claims 1-6 or a pharmaceutical formulation as defined in claim 7 in male contraception, wherein said use is characterized by an initial phase with 2 injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 10 weeks between the two injections followed by a maintenance phase with subsequent injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.~~

~~9.2. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of 55 to 65 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate, and wherein said use is characterized by an initial~~

~~phase with 2 injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 10 weeks between the two injections followed by a maintenance phase with subsequent injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.~~

~~12.5. Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent, wherein the co-solvent is present in an amount of 55 to 65 vol% of the vehicle, and wherein the co-solvent is benzyl benzoate, and wherein said use is characterized by an initial phase with 2 injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 10 weeks between the two injections followed by a maintenance phase with subsequent injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.~~

Die Parteien haben zur Stützung ihres jeweiligen Vortrags u.a. folgende Druckschriften eingereicht (Nummerierung und Kurzzeichen von den Parteien vergeben):

- NiK1 EP 1 457 208 B9 (= Streitpatent)
- NiK2 Behre, H. M. et al., European Journal of Endocrinology, 1999, 140, S. 414-419
- NiK3 Von Eckardstein, S. und Nieschlag, E., Journal of Andrology 2002, 23, S. 419-425
- NiK4 Riffkin, C. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, 53, S. 891-895
- NiK5 Marjanović, N., Experimental Report, 01.10.2018, S. 1-5
- NiK6 Pushpalatha, T. et al., Naturwissenschaften, 2003, 90, S. 40-43 (Published online: 20 December 2002)
- NiK7 Kamischke, A. et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 86, S. 303-309
- NiK8 "Testosterone Enantate Ampoules", SmPC, August 2001, 4 Seiten
- NiK9 "Prolution-Depot 250-mg Ampullen", SmPC, Juli 2007, unveröffentlicht, 2 Seiten
- B1 Nieschlag, E. und Behre, H.M., Pharmacology and clinical uses of testosterone, Kap. 10, S. 293-328; In: Nieschlag et al., Testosterone Action-Deficiency-Substitution, Springer Verlag Heidelberg, 1998
- B4 Partsch, C.-J. et al., European Journal of Endocrinology, 1995, 132, S. 514-519
- B7 Murdan, S. und Florence, A.T., Non-aqueous solutions and suspensions as sustained-release injectable formulations, S. 71-107; In: Senior und Radomsky, Sustained-release injectable products, Interpharm Press, 2000

- B16 Produktinformation zu dem Produkt Testosterone Enantate (250 mg/ ml Solution for Injection Ampoules), Zulassungsnummer PL 16853/0116 (abgerufen am 22. Oktober 2021 unter <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3733/smpc>)
- B18 Auszug aus einer Änderungsanzeige von Juli 2004 mit der Angabe der Zusammensetzung des in der Roten Liste 2003 gelisteten Präparats Testoviron®-Depot-100 mg (der Hinweis „Strictly confidential“ ist überholt)
- B20 US 4 181 721 A
- B21 EP 0 003 794 A1
- B31 Opinion im Verfahren vor dem District Court von Delaware vom 10. Februar 2017 zur Validität der korrespondierenden US 7,718,640 und US 8,338,395
- B32 Nieschlag, E. und Behre, H.M. (Eds.), Testosterone Action Deficiency Substitution, 2. Aufl., Springer Verlag Berlin u.a. 1998, Kap. 11, S. 329-348
- B34 Zernikow. B. (Ed.), Schmerztherapie bei Kindern, Springer Verlag Berlin u.a. 2001, S. XV, 135
- B35 Rowe, R.C. et al. (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4. Aufl., Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association London Washington 2003, S. 104-105
- B 36 Herzfeldt, C.-D., Propädeutikum der Arzneiformenlehre Galenik 1, Springer Verlag Berlin u.a. 1992, S. 194
- B37b Online-Datenbank Pubmed: Stichwort „Castor oil“, 12 Seiten (abgerufen am 15.06.2022 unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Castor-oil>)

Die Klägerin ist der Auffassung, sowohl ausgehend von NiK3 als auch von NiK2 hätten die Gegenstände des Streitpatents nahegelegen. NiK3, die eine

Substitutionsbehandlung von Testosteron mit einem intramuskulär (= i.m.) injizierbaren Testosteronester betreffe, wobei eine Zusammensetzung von 250 mg Testosteronundecanoat (= TU) pro ml Rizinusöl anfänglich alle 6 Wochen und danach alle 12 Wochen über mehr als 3 Jahre verabreicht worden sei, stelle einen guten Ausgangspunkt zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe dar, die in der Bereitstellung einer geeigneten Testosteronester-Zusammensetzung in Rizinusöl zur Verwendung als i.m. Verabreichung zur Testosteronsubstitutionsbehandlung mit möglichst langen Injektionsintervallen liege. Dabei wisse der Fachmann, ein Team aus einem Galeniker, einem medizinischen Chemiker und ggf. einem Mediziner, die jeweils langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Entwicklung und dem Einsatz von pharmazeutischen Formulierungen hätten, aus seinem Fachwissen, dass TU in reinem Rizinusöl nicht gut genug löslich sei und daher im Vehikel der NiK3 ein Löslichkeitsverbesserer vorliegen müsse. Bei den somit erforderlichen routinemäßigen Löslichkeitsversuchen optimiere der Fachmann 2 Parameter, nämlich die Löslichkeit und die Viskosität des Vehikels, wobei auch wie im Streitpatent eine Viskosität <100 mPas für i.m. Verabreichungen angestrebt werde. In Bezug auf Rizinusöl-basierten und i.m. zu verabreichenden Formulierungen sei die Zugabe eines Hilfslösungsmittels wie Benzylbenzoat insbesondere auch im Zusammenhang mit der Verbesserung der Löslichkeit von Steroiden und der Senkung der Viskosität der resultierenden Zusammensetzung seit langem bekannt. Ebenso seien die streitpatentgemäßen Mengenverhältnisse an Rizinusöl und Benzylbenzoat im Vehikel dem Fachmann bekannt und sogar gemäß NiK4 sowie NiK6 schon in einem Markprodukt namens "Prolution Depot" kommerziell eingesetzt. Damit beruhe die streitpatentgemäße Zusammensetzung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Dasselbe gelte auch ausgehend von der NiK2, die eine erfolgreiche Verwendung einer i.m. Zusammensetzung von 1000 mg TU in 4 ml Rizinusöl zur Behandlung von Hypergonadismus offenbare, also einer abnormal niedrigen Serumtestosteronkonzentration. Bei der Nacharbeitung werde der Fachmann wie bei der Nacharbeitung der Lehre der NiK3 aufgrund seines Fachwissens bzw. der

Lehre der NiK4 und NiK6 zu einem Rizinusöl-basierten Vehikel mit dem Hilfslösungsmittel Benzylbenzoat im streitpatentgemäßen Mengenverhältnis in naheliegender Weise gelangen. Zudem bestätige die NiK8, eine Fachinformation zu Testosteronenantatampullen, dass der zu TU eng verwandte Testosteronester Testosteronenantat in einer öligen Lösung aus Rizinusöl und Benzylbenzoat als Marktprodukt vertrieben werde, so dass der Fachmann ein solches Gemisch zur Herstellung einer Lösung von TU in Betracht gezogen habe. Im Übrigen beträfen die NiK3 und die NiK2 jeweils das Produkt Nebido® der Beklagten, wie sie im parallelen US-Verfahren zugestanden habe, welches eine streitpatentgemäße Vehikel-Zusammensetzung aufweise. Auch lehrten die als Ausgangspunkt angeführten Dokumente keine Testosteronester-Suspensionen, sondern explizit Lösungen, was für den Fachmann Anlass gewesen sei, gemäß seinem Fachwissen nach Hilfslösungsmitteln zu suchen.

Schließlich sei aus NiK7 die Kombinationstherapie von TU mit Progestinen bekannt, so dass auch der nebengeordnete Patentanspruch 12 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Dasselbe gelte für die Gegenstände der Unteransprüche, deren Merkmale sämtlich aus NiK3, NiK4 und/oder NiK2 bekannt seien.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 457 208 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 20.12.2021 erhält.

Nach Auffassung der Beklagten beruhen die streitpatentgemäßen Gegenstände, wie auch das US-Gericht gemäß B31 festgestellt habe, auf einer erfinderischen Tätigkeit, da der Kern der Lehre des Streitpatents in der Formulierung langkettiger Testosteronester in Vehikel mit nur geringem Rizinusölanteil liege. Dies sei eine "out of the box"-Lösung, die im Gegensatz zu den bekannten Standardtherapien liege. Zudem gingen die klinischen Versuche des Streitpatents weit über die Lehre der NiK2 oder NiK3 hinaus, da nunmehr keine Fluktuationen im Serumtestosteronspiegel aufträten und nur noch vier Arztbesuche pro Jahr als Therapie nötig seien, wodurch sowohl die Patientencompliance als auch der Erfolg der Dauertherapie gewährleistet seien.

Die Wahl der Druckschriften NiK3 bzw. NiK2 als Ausgangspunkt sei rückschauend, da sich zum Prioritätszeitpunkt andere Testosteronester als TU in der klinischen Entwicklung für besonders lange Verabreichungszyklen befunden hätten. Aber selbst wenn von einer dieser beiden Druckschriften ausgegangen würde, habe es keinen Anlass gegeben, den Rizinusölanteil in den streitpatentgemäßen Anteilsbereich zu bringen, vielmehr werde dort nur Rizinusöl als Vehikelbestandteil offenbart. Zudem seien dem Fachmann aus dem Stand der Technik keine Angaben zur Löslichkeit von TU in Rizinusöl bekannt. Auch gebe es bereits Marktprodukte, in denen Steroide als Suspension in Vehikeln mit hohem Öl- und nur wenig Hilfslösungsmittelanteil formuliert seien. Der Fachmann habe auch keine Zweifel wegen einer vermeintlich hohen Viskosität gehabt, so dass keine angemessene Erfolgserwartung im Hinblick auf streitpatentgemäße Vehikel mit niedrigen Rizinusölanteil bestanden habe, zumal hohe Ölanteile wegen der hohen Lipophile wünschenswert gewesen seien. Hohe Ölanteile würden auch durch die Lehren der NiK4 bis NiK6 bestätigt, wobei NiK6 keine Testosteronester betreffe und damit vom Fachmann nicht herangezogen worden wäre. Im Übrigen habe es auch keinen Anreiz zu einem Vehikel mit streitpatentgemäßen Rizinusöl- und Hilfslösungsmittelanteilen gegeben, da dazu eine Rückkehr zu zeitintensiven Labor- und Tierversuchen notwendig gewesen wäre, weil Änderungen in der Vehikelzusammensetzung wegen des Einflusses der Hilfslösungsmittel

unkalkulierbar und bezüglich der Wirkstofffreisetzung sehr komplex seien. Schließlich sei die Verwendung von Benzylbenzoat sogar ungewöhnlich, da andere Hilfslösungsmittel bekannter gewesen seien.

Auf jeden Fall sei das Streitpatent in einer der Fassungen der Hilfsanträge bestandsfähig.

Entscheidungsgründe

A.

Die zulässige Klage ist auch 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 für nichtig zu erklären, da sein Gegenstand sowohl in der erteilten Fassung als auch in den Fassungen der Hilfsanträge, mit denen die Beklagte es verteidigt, wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit nicht patentfähig ist.

I.

1. Nach den Ausführungen des Streitpatents würden Testosteronzusammensetzungen schon seit mehreren Jahrzehnten zur Behandlung von primärem und sekundärem Hypogonadismus beim Mann zur Erreichung normaler physiologischer Testosteronkonzentrationen und zur Linderung von Androgenmangel verwendet, wobei Testosteron als einziger aktiver Wirkstoff oder in Verbindung mit Progestinen oder Gonadotropin unterdrückenden Mitteln eingesetzt werde. Männlicher Hypogonadismus sei durch einen abnormal niedrigen Serumtestosteronspiegel von unter 10 nmol/l gekennzeichnet. (vgl. NiK1 Abs. [0002] und [0003]). Die bisherigen Standardtherapien stellten auf eine intramuskuläre Injektion von Testosteronestern alle zwei bis drei Wochen ab, was zu unangenehm häufigen Arztbesuchen und zu Nebenwirkungen wegen Fluktuationen des Serumtestosteronspiegels führe. Daher seien zum

Prioritätszeitpunkt Testosteronester mit längeren aliphatischen Ketten in der Esterfunktion untersucht worden, welche aufgrund einer höheren Hydrophobie längere Abstände zwischen den i.m. Injektionen erlaubten (vgl. NiK1 Abs. [0006] und [0007]). Dazu gibt das Streitpatent eine Reihe von Druckschriften an, die sich insbesondere mit TU beschäftigen (vgl. NiK1 Abs. [0008] bis [0014]).

Allerdings müssten die Therapien mit Testosteronester, wie z.B. mit TU noch verbessert werden, um zuverlässige Serumtestosteronspiegel im physiologisch günstigen Bereich über einen längeren Zeitraum zu erreichen (vgl. NiK1 Abs. [0015]).

2. Davon ausgehend liegt die streitpatentgemäße Aufgabe darin, eine Testosteronester-Zusammensetzung in Rizinusöl zur Verwendung als i.m. Injektionsverabreichung in der Testosteronsubstitutionstherapie mit möglichst langen Injektionsintervallen bei zuverlässigen physiologisch günstigen Serumtestosteronspiegeln bereitzustellen (vgl. NiK1 Abs. [0015] und [0016]).

3. Diese Aufgabe wird durch die Zusammensetzung nach Patentanspruch 1, die pharmazeutische Rezeptur nach Patentanspruch 7, deren jeweilige Verwendung gemäß Patentanspruch 8 sowie durch die Verwendungen eines Testosteronesters gemäß den Patentansprüchen 9 und 12 – jeweils gemäß Hauptantrag – gelöst. Die Patentansprüche 1 und 7 weisen folgende Merkmale auf:

Patentanspruch 1:

- a) Zusammensetzung, die für das intramuskuläre Einspritzen formuliert ist, umfassend
- b) einen Testosteronester ausgewählt aus der Gruppe von Estern bestehend aus linearen und verzweigten Nonanoaten, Decanoaten, Undecanoaten, Dodecanoaten, Tridecanoaten, Tetradecanoaten und Pentadecanoaten,
- c) und ein Vehikel umfassend

- d) Rizinusöl in einer Konzentration von 25 – 45 Vol.-%
- e) und ein Hilfslösungsmittel

Patentanspruch 7:

- a) Pharmazeutische Rezeptur enthaltend
- b) 1000 mg Testosteronundecanoat
- c) in einem Vehikel von 4 ml
- d) einer Mischung von Rizinusöl und Benzylbenzoat in einem Verhältnis von 1:1,7, auf das Volumen bezogen

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team, das einen Galeniker und einen medizinischen Chemiker sowie einen Urologen umfasst, die jeweils Erfahrung auf dem Gebiet der Entwicklung und dem Einsatz von pharmazeutischen Steroidformulierungen haben. Für diesen Fachmann sind die einzelnen Merkmale aus sich heraus verständlich.

II.

In der erteilten Fassung beruht der Gegenstand nach Patentanspruch 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

1. Einen geeigneten Ausgangspunkt stellt die NiK3 dar. Diese Druckschrift betrifft eine erfolgreiche klinische Studie zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit einer Testosteronsubstitutionsbehandlung mit einer Zusammensetzung umfassend den Testosteronester Testosteronundecanoat in Rizinusöl mit Injektionsintervallen von bis zu 12 Wochen über einen Zeitraum von über 3 Jahren zur Behandlung von Männern mit Hypogonadismus, wobei die Zusammensetzung 250 mg gelöstes TU

pro ml Rizinusöl enthält (vgl. NiK3 *Abstract* re. Sp. Z. 8 bis 12, S. 419 re. Sp. Abs. 1 und S. 420 li. Sp. Abs. 1). Auch eine Initialphase mit 4 Darreichungen alle 6 Wochen ist in NiK3 angesprochen (vgl. NiK3 S. 420 li. Sp. Abs. 3). Damit liegt die NiK3 auf demselben Fachgebiet wie das Streitpatent und beschäftigt sich mit der Lösung desselben Problems, nämlich eine Testosteronester-Zusammensetzung in Rizinusöl zur Verwendung als intramuskuläre Injektionsverabreichung in der Testosteronsubstitutionstherapie mit möglichst langen Injektionsintervallen bei zuverlässigen physiologisch günstigen Serumtestosteronspiegeln bereitzustellen.

Allerdings erhält der Fachmann aus der NiK3 außer der eingesetzten Menge an TU, dem Volumen der i.m. Injektion und Rizinusöl als Vehikelbestandteil keine Information über die genaue Zusammensetzung der TU-Zubereitung. Die erfolgreichen Ergebnisse der Studie motivieren ihn aber, diese zu ermitteln. Dazu wird er zunächst versuchen, wie in NiK3 angegeben 1000 mg TU in 4 ml reinem Rizinusöl zu lösen (vgl. NiK3 S. 420 li. Sp. Abs. 1). Dabei stellt er fest, dass dafür die Löslichkeit von TU in Rizinusöl nicht ausreichend ist. Denn wie die Klägerin mit dem Versuchsbericht NiK5 glaubhaft vorgetragen hat und auch von der Beklagten nicht bestritten wird, ist die Löslichkeit von TU in reinem Rizinusöl wesentlich geringer, als dass 250 mg TU in 1 ml Rizinusöl gelöst werden könnten (vgl. NiK5 S. 3 Tab. 2 Eintrag 1). Zudem ist ihm bekannt, dass die Viskosität von reinem Rizinusöl bei 1000 mPa·s (vgl. B35 S. 104 Kap. 10 le. Abs.) und damit deutlich über dem für parenterale Verabreichungen, zu denen auch die i.m. Injektion gehört, üblichen Viskositätsbereich liegt (vgl. B36, ein grundlegendes Lehrbuch des Galenikers, worin z.B. auf S. 194 für parenterale Anwendungen von Suspensionen eine Viskosität von maximal 200 mPa·s angegeben ist). Dieses Ergebnis und dieses Fachwissen führen den Fachmann unmittelbar dazu, für die Nacharbeitung der TU-Zubereitung der NiK3 neben Rizinusöl ein zusätzliches Lösungsmittel in Betracht zu ziehen, um sowohl die Löslichkeit als auch die Viskosität zu optimieren. Aus seinem beispielsweise in NiK4 dokumentierten Fachwissen sind ihm dazu üblicherweise verwendete zusätzliche Lösungsmittel in Rizinusöl enthaltenden Vehikeln bekannt (vgl. NiK4 S. 892 li. Sp. Abs 2 vorle. und le. vollst. Satz iVm re. Sp. Abs. 1 3. Satz,

S. 893 li. Sp. vorle. Abs., S. 894 li. Sp. 2. vollst. Satz). In NiK4 wird er zudem nochmals auf die Problematik der hohen Viskosität von Rizinusöl und deren für die Injektion vorteilhafte Verringerung durch Zugabe von zusätzlichen Lösungsmitteln hingewiesen, was die Berücksichtigung von zusätzlichen Lösungsmitteln bekräftigt (vgl. NiK4 S. 893 re. Sp. 3. vollst. Abs. und S. 893/894 seitenübergr. Abs.). Die NiK4 lenkt dabei im Zusammenhang mit Rizinusöl den Blick des Fachmanns insbesondere auf Benzylalkohol und Benzylbenzoat als zusätzliche Lösungsmittel (vgl. NiK4 S. 893/894 seitenüberg. Abs., S. 893 Tab. IV, S. 894 Tab. V und VI). Bei der Auswahl eines geeigneten zusätzlichen Lösungsmittels aus diesen beiden Zusatzlösungsmitteln wird das Augenmerk des Fachmanns wegen der weiteren zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents am Markt zugelassenen i.m. Testosteronesterzubereitungen insbesondere auf Benzylbenzoat gerichtet (vgl. NiK8 S. 2 Kap. 2., 4.2. und S. 4 Kap. 6.1./B16 S. 1 Kap. 2., S. 5 Kap. 6.1.; B18 S. 1 Titel, S. 2 Kap. 1.1). Der Fachmann war somit veranlasst, zur Auffindung der in NiK3 verwendeten TU-Zubereitung Vehikel zu berücksichtigen, die neben Rizinusöl Benzylbenzoat als zusätzliches Lösungsmittel enthalten.

Infolge dieser Überlegungen untersucht der Fachmann in fachüblicher Weise eine Verdünnungsreihe mit steigenden Anteil an Benzylbenzoat in Rizinusöl. Mit diesen routinemäßigen Experimenten ermittelt er die Mischungsverhältnisse von Rizinusöl und Benzylbenzoat im Vehikel, die 250 mg/ml TU in Lösung bringen können, und welche dieser Mischungsverhältnisse zudem eine für die i.m. Verabreichung geeignete Viskosität aufweisen. Dabei kommt er, ohne Überlegungen erfinderischer Art durchführen zu müssen, für TU auf die streitpatentgemäße Zusammensetzung des Patentanspruchs 1.

2.a) Die Auswahl der NiK3 als Ausgangspunkt ist nicht aufgrund einer rückschauenden Betrachtungsweise zustande gekommen.

Das Streitpatent selbst geht vom Nutzen von Estern des Testosterons mit langkettigen Carbonsäuren und insbesondere von TU bei der

Testosteronsubstitutionstherapie aus und gibt als Aufgabe an, für die bekannten Therapien mit Testosteronestern wie TU im Hinblick auf einen zuverlässigen physiologisch günstigen Serumtestosteronspiegel eine über einen längeren Zeitraum wirksame Zubereitung bereitstellen zu wollen (vgl. NiK1 Abs. [0007] und [0015]). Damit war der Fachmann bereits auf Ester von Testosteron mit langkettigen Carbonsäuren und insbesondere auf TU fokussiert, weshalb er die eine klinische Studie von TU in der Testosteronsubstitutionstherapie mit längeren Verabreichungsintervallen betreffende NiK3 als wichtiges Dokument zum Stand der Technik betrachtet und für seine Überlegungen herangezogen hat.

b) Der Einwand, NiK3 zeige nur Rizinusöl als Lösungsmittel des Vehikels auf und gebe keine Hinweise auf ein zusätzliches Lösungsmittel, führt zu keiner anderen Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit.

Expressis verbis findet sich in NiK3 tatsächlich nur die Angabe des Rizinusöls als Vehikelbestandteil. Allerdings richtet sich die Offenbarung einer Druckschrift an den Fachmann, der beim Durchlesen die explizite Offenbarung im Zusammenhang mit dem Gesamthalt der Druckschrift und mit dem Hintergrund seines Fachwissens zur Kenntnis nimmt und versteht, so dass Grundlage der Prüfung der Patentfähigkeit das Wissen ist, das das Dokument am Prioritätstag dem Fachmann vermittelt. Dabei gehört zur Offenbarung einer Druckschrift auch alles, was zwar nicht ausdrücklich erwähnt ist, aus der Sicht des Fachmanns jedoch nach seinem allgemeinen Fachwissen für die Ausführung der dargestellten Lehre selbstverständlich oder nahezu unerlässlich ist und deshalb keiner besonderen Offenbarung bedarf. Dazu gehören ferner auch solche Abwandlungen, die nach dem Gesamtzusammenhang der Schrift für den Fachmann derart naheliegen, dass sie sich ihm bei aufmerksamer, weniger auf die Worte als auf ihren erkennbaren Sinn achtenden Lektüre ohne weiteres erschließen, so dass er sie gewissermaßen in Gedanken gleich mitliest, auch wenn er sich dessen nicht bewusst ist. (vgl. BGH GRUR 2014, 758, 2. Ls und Rn. 39 – *Proteintrennung*). Wie die Klägerin zutreffend vorgetragen hat, waren zum Prioritätstag keine i.m. Injektionszubereitungen und

insbesondere keine i.m. Injektionszubereitungen von Steroidhormonen wie Testosteronester bekannt, deren Vehikel nur aus Rizinusöl bestanden. Vielmehr enthielten marktgängige i.m. Testosteronesterzubereitungen neben Rizinusöl immer zusätzliche Lösungsmittel (vgl. z.B. NiK8 S. 2 Kap. 2., 4.2. und S. 4 Kap. 6.1./B16 S. 1 Kap. 2., S. 5 Kap. 6.1.; B18 S. 1 Titel, S. 2 Kap. 1.1). Für den Fachmann bedurfte es daher keiner expliziten Offenbarung in NiK3, dass das Vehikel der i.m. Zubereitung von TU neben Rizinusöl ein zusätzliches Lösungsmittel enthält, zumal es ihm bekannt war, dass Steroidderivate, wozu Testosteronester zählen, in Rizinusöl schlecht löslich sind und daher in der Regel zusätzliche Lösungsmittel für i.m. Zubereitungen notwendig sind (vgl. NiK4 S. 892 li. Sp. Abs. 2 3. und 4. Satz; B20 Titel iVm Abstract und Sp. 6 Z. 5 bis 8; B21 Titel iVm S. 3 Abs. 2).

c) Das Argument, der Fachmann habe im Hinblick auf den bei zunehmender Verdünnung des Rizinusöls mit Benzylbenzoat gemäß seinem Fachwissen nachlassenden Depoteffekt sowie auf die bereits marktgängigen Testosteronesterzubereitungen mit Vehikeln aus 60 Vol.-% Rizinusöl und 40 Vol.-% Benzylbenzoat gemäß B16 und B18 (im Folgenden mit „60/40-Vehikel“ abgekürzt) keine angemessene Erfolgserwartung gehabt, Benzylbenzoatanteile über 40 Vol.-% zu berücksichtigen, überzeugt nicht.

Zwar orientiert sich der Fachmann im Arzneimittelbereich zunächst an bekannten und dabei insbesondere an marktgängigen Vergleichsprodukten. Somit lenkt er sein Augenmerk wegen der marktbekannten i.m. Testosteronesterzubereitungen sicherlich zuerst auf ein Vehikel aus 60 Vol.-% Rizinusöl und 40 Vol.-% Benzylbenzoat als zusätzliches Lösungsmittel. Da ihm aber aus der NiK3 jegliche Information zum zusätzlichen Lösungsmittel fehlen, wird er routinemäßig systematisch vorgehen und eine Versuchsreihe ausgehend von reinem Rizinusöl mit steigenden Anteilen an Benzylbenzoat durchführen, wie dies die Beklagte in der NiK5 nachgestellt hat. Dabei wird er entgegen der Meinung der Beklagten nicht bei einem 60/40-Vehikel diese Versuchsreihe stoppen, sondern die Versuchsreihe in fachüblicher Weise bis zu 100 Vol.-% Benzylbenzoat fortsetzen, um einen vollständigen Überblick über das

System TU/Rizinusöl/Benzylbenzoat zu erhalten. Bei der Auswertung achtet der Fachmann daher nicht nur auf die ausreichende Löslichkeit – gemäß NiK3 wird ein Vehikel mit einer Löslichkeit von 250 mg/ml TU benötigt –, sondern auch auf eine ausreichend niedrige Viskosität, die gerade im Hinblick auf eine gute Patientenakzeptanz und –compliance (wenig Schmerzen bei und nach der Verabreichung) sowie eine einfache Handhabbarkeit für das ärztliche Personal erforderlich ist (vgl. B7 S. 91 Ie. Abs. 1. und 2. Satz). Denn es gehört ebenfalls zum Fachwissen, dass die Viskosität von reinem Rizinusöl sehr hoch ist (vgl. B37b Kap. 3.2.13) und dass durch zusätzliche Lösungsmittel wie Benzylbenzoat eine niedrigere und günstigere Viskosität erreicht wird, wodurch die Injektion erleichtert wird (vgl. NiK4 S. 893/894 seitenübergr. Abs.). Betrachtet der Fachmann daher die Versuchsreihe mit steigendem Benzylbenzoatgehalt im Vehikel, so stellt er fest, dass bei Vehikeln mit einem überwiegenden Volumenanteil an Benzylbenzoat gegenüber Rizinusöl die Viskosität bei gleichbleibender Löslichkeit nochmals erheblich abgesenkt werden kann. Dies motiviert ihn, auch diese Vehikelzusammensetzungen für die folgenden Freisetzungsversuche zur Untersuchung des Depoteffekts zu berücksichtigen.

d) Daran ändert auch der Hinweis auf die *Phytase-* und *Pemetrexed II-*Entscheidungen des BGH, Urteil vom 26.01.2021 – X ZR 24/19, GRUR 2021, 696-Phytase; BGH, Urteil vom 7.7.2020 – X ZR 150/18, GRUR 2020, 1178-Pemetrexed II nichts. Zwar begründen solche Vehikelformulierungen, von denen bekannt ist, dass sie bestimmte Mindestwerte an Depotwirkung erreichten, die Aussicht, dass mit dem Ersatz des darin formulierten Esters durch einen längerkettigen Ester wie TU eine relevante Depotwirkung erzielt werden kann. Dies schließt aber nicht eine angemessene Erfolgserwartung für andere Vehikelformulierungen von vorneherein aus. Denn die Berücksichtigung von Vehikelzusammensetzungen mit höheren Benzylbenzoatanteilen als Rizinusanteilen bedeutet nicht, dass eine neue Formulierungszusammensetzung für TU entwickelt werden muss, da es zum Prioritätstag bereits marktgängige i.m. Formulierungen gab, die Vehikelformulierungen mit 40 Vol.-% Rizinusöl und 60 Vol.-% Benzylbenzoat (im

Folgenden mit „40/60-Vehikel“ abgekürzt) enthielten. So war z.B. die i.m. Injektionsformulierung Proluton Depot® bekannt, eine Formulierung des zu Testosteronestern strukturverwandten Steroidesters Hydroxyprogesteroncaproat in einem 40/60-Vehikel (vgl. NiK6 S. 40 re. Sp. le. Abs. 2. und 3. Satz; vgl. gutachtlich NiK9 S. 1 Abs. 1). Gerade dadurch, dass es bereits ein Marktprodukt mit einem 40/60-Vehikel gab, bedeutete die Berücksichtigung dieser Vehikel keinen Rückschritt, weil der Fachmann davon ausgehen konnte, dass diese pharmazeutisch unbedenklich sind und daher für andere und insbesondere strukturverwandte Wirkstoffe geeignet sein können, vor allem in Anbetracht dessen, dass sie interessante Löslichkeits- und Viskositätswerte aufweisen. Auch die andere Indikation und die kürzere Depotwirkung (ein bis zwei Verabreichungen pro Woche erforderlich – vgl. NiK9 S. 1 „Dosierung“ 1. und 2. Spiegelpunkt) führen den Fachmann nicht von der Berücksichtigung des Vehikels von Proluton Depot® weg. Denn zum einen weist jede Verbindung hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung aus dem muskulären Depot eine eigene Charakteristik auf, weshalb diese nicht vorhersagbar und für jeden Wirkstoff individuell zu bestimmen ist. Zum anderen ist auch die Depotwirkung der bekannten i.m. Zubereitung des Testosteronenantats (= Testosteronester der Heptansäure) im 60/40-Vehikel gemäß NiK8 bzw. B16, auf die die Beklagte in diesem Zusammenhang verwiesen hat, mit 2 bis 3 Wochen in der Initialphase und 3 bis 6 Wochen in der Aufrechterhaltungsphase so kurz, dass die Fachwelt und selbst das Streitpatent von der unangenehmen Notwendigkeit eines häufigen Arztbesuches spricht (vgl. NiK8 S. 2 Punkt 4.2.; B32 S. 337 vorle. Abs. und S. 345/346 seitenübergr. Abs.; NiK1 Abs. [0006]).

e) Im Übrigen ist das Problem der durch eine hohe Viskosität verursachten Schmerzen bei i.m. Verabreichungen dem Fachmann wohlbekannt (vgl. z.B. B7 S. 91 le. Abs.; B14 S. 371 li. Sp. vorle. Abs.), weshalb er bei der Suche nach einer geeigneten i.m. Zubereitung die Viskosität routinemäßig beachtet und versucht, diese möglichst gering zu halten. Es ist daher unbeachtlich, dass die NiK4 Schmerzen bei der Verabreichung von Rizinusöl haltigen Zubereitungen nicht anspricht, wobei die NiK4 zumindest auf die Vorteilhaftigkeit einer niedrigeren

Viskosität hinsichtlich einer leichteren Verabreichbarkeit hinweist (vgl. NiK4 S. 893/894 seitenübergr. Abs.).

f) Der Fachmann hat auch keine Bedenken gegen eine Verwendung von Benzylbenzoat als zusätzliches Lösungsmittel. Es mag zwar zutreffen, dass aufgrund der langen Kohlenhydratkette der Estergruppe in TU der Testosteronester lipophiler ist als die bekannten kürzerkettigen Testosteronester und daher tendenziell eine bessere Löslichkeit in dem sehr lipophilen Rizinusöl zu erwartet ist. Allerdings war der Fachmann – wie oben gezeigt – veranlasst, wegen der nicht ausreichenden Löslichkeit von TU in reinem Rizinusöl, Benzylbenzoat als zusätzliches Lösungsmittel zur Verbesserung der Löslichkeit zu berücksichtigen. Dabei hatte er keine Bedenken gegen die Verwendung von Benzylbenzoat, da dieses als geeignetes weiteres Lösungsmittel in i.m. Injektionszubereitungen bekannt war und es sogar bereits marktgängige Produkte von lipophilen Testosteron- und anderen Steroidestern in Vehikeln aus Rizinusöl und Benzylbenzoat gab (vgl. NiK6/NiK9 und NiK8/B16/B18).

g) Schließlich überzeugt der Hinweis nicht, dass die in NiK3 verwendete Formulierung „dissolved“ nicht zwangsläufig eine vollständige Lösung von TU im Vehikel bedeute. Die Offenbarung einer Druckschrift richtet sich an den Fachmann. Wenn dieser – hier insbesondere der Galeniker und der medizinische Chemiker im Team – den Begriff „dissolved“ liest, geht er bei fehlenden weiteren Angaben von einer homogenen Lösung aus. Anderenfalls erwartet er eine Formulierung wie „suspended“ oder einen expliziten Hinweis, dass der Wirkstoff nur teilweise in Lösung gebracht ist.

3. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag und die Hilfsanträge als geschlossene Anspruchssätze versteht und das Streitpatent in der Reihenfolge Hauptantrag und Hilfsanträge 1 bis 4 verteidigt (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsübermittlungsverfahren II; BGH GRUR

1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

III.

Die Beklagte kann das Streitpatent auch nicht in einer der Fassungen nach den Hilfsanträgen erfolgreich verteidigen, weil deren jeweiligen Gegenständen ebenfalls die erfinderische Tätigkeit gegenüber dem Stand der Technik fehlt.

1. Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 schränkt den Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag lediglich dadurch ein, dass nunmehr das Hilfslösungsmittel auf Benzylbenzoat beschränkt ist. Da – wie beim Hauptantrag gezeigt – Benzylbenzoat ein für i.m. Zubereitungen mit Rizinusöl-haltigen Vehikeln übliches und sogar im Zusammenhang mit Steroid- und Testosteronestern in Marktprodukten bekanntes zusätzliches Lösungsmittel darstellt, ist dieses Merkmal nicht geeignet, eine erfinderische Tätigkeit zu begründen.

2. Dasselbe gilt für den jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 2 und 3, in denen desweiteren zunächst mit 55 Vol.-% die Untergrenze und im Hilfsantrag 3 zusätzlich mit 65 Vol.-% die Obergrenze für den Benzylbenzoatgehalt im Vehikel beansprucht wird. Denn ausgehend von den Ergebnissen der durch die Lehre der NiK3 angeregten Versuchsreihe mit Rizinusöl-basierten Vehikeln, in denen schrittweise der Benzylbenzoatgehalt gesteigert wird, gehört die Bestimmung der geeigneten Unter- bzw. Obergrenze für den Benzylbenzoatgehalt zum routinemäßigen Vorgehen des Fachmanns. Eine weitere Motivation zur Optimierung in dem beanspruchten Benzylbenzoatgehaltsbereich erhält der Fachmann dabei von dem Marktprodukt Proluton Depot®, weil darin ein 40/60-Vehikel und damit ein Vehikel im beanspruchten Benzylbenzoatgehaltsbereich zum Einsatz kommt.

3.1. Im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4 ist die Verwendung der Zubereitung des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 3 in einem empfängnisverhütenden

Mittel für Männer und im Patentanspruch 2 die Verwendung von Testosteronester mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 3 für die Behandlung von primären und sekundärem Hypogonadismus beim Mann beansprucht. Als zusätzliches Merkmal enthalten beide Patentansprüche ein Behandlungsschema mit einer Initialphase mit 2 Injektionen einer Einzeldosis des TU in einem Zeitintervall von 4 bis 10 Wochen zwischen den beiden Injektionen und einer Aufrechterhaltungsphase mit nachfolgenden Injektionen einer Einzeldosis in einem Zeitintervall von mindestens 9 Wochen zwischen jeder nachfolgenden Injektion. Diese beiden Patentansprüche weisen daher folgende Merkmale auf:

Patentanspruch 1:

- 1) Verwendung einer Zusammensetzung,
- 2) die für das intramuskuläre Einspritzen formuliert ist, umfassend
- 3) einen Testosteronester ausgewählt aus der Gruppe von Estern bestehend aus linearen und verzweigten Nonanoaten, Decanoaten, Undecanoaten, Dodecanoaten, Tridecanoaten, Tetradecanoaten und Pentadecanoaten,
- 4) und ein Vehikel umfassend
- 5) Rizinusöl in einer Konzentration von 25 – 45 Vol.-% des Vehikels
- 6) und Benzylbenzoat als Hilfslösungsmittel in einer Konzentration von 55 – 65 Vol.-% des Vehikels
- 7) in einem empfängnisverhütenden Mittel für Männer gekennzeichnet durch
- 8) eine Initialphase mit 2 Injektionen einer Einzeldosis des Testosteronesters mit einem Intervall von 4 bis 10 Wochen zwischen den beiden Injektionen
- 9) gefolgt von einer Aufrechterhaltungsphase mit nachfolgenden Injektionen einer Einzeldosis des Testosteronesters mit einem Intervall von mindestens 9 Wochen zwischen jeder nachfolgenden Injektion.

Patentanspruch 2:

- I) Verwendung eines Testosteronesters
- II) ausgewählt aus der Gruppe von Estern bestehend aus linearen und verzweigten Nonanoaten, Decanoaten, Undecanoaten, Dodecanoaten, Tridecanoaten, Tetradecanoaten und Pentadecanoaten,
- III) für die Zubereitung eines Medikaments für die Behandlung von primärem und sekundärem Hypogonadismus beim Mann
- IV) in Form einer intramuskulären Injektion
- V) umfassend ein Vehikel enthaltend
- VI) Rizinusöl in einer Konzentration von 25 – 45 Vol.-% des Vehikels
- VII) und Benzylbenzoat als Hilfslösungsmittel in einer Konzentration von 55 – 65 Vol.-% des Vehikels
gekennzeichnet durch
- VIII) eine Initialphase mit 2 Injektionen einer Einzeldosis des Testosteronesters mit einem Intervall von 4 bis 10 Wochen zwischen den beiden Injektionen
- IX) gefolgt von einer Aufrechterhaltungsphase mit nachfolgenden Injektionen einer Einzeldosis des Testosteronesters mit einem Intervall von mindestens 9 Wochen zwischen jeder nachfolgenden Injektion.

Auch diese Verwendungsansprüche sind mangels erfinderischer Tätigkeit nicht patentfähig. Denn sowohl die beanspruchten Verwendungszwecke in den Merkmalen 7 und III als auch das Behandlungsschema gemäß den Merkmalen 8 und 9 bzw. VIII und IX sind der NiK3 zu entnehmen, da die NiK3 ebenfalls eine Initialphase mit einer Injektion alle 6 Wochen und eine Aufrechterhaltungsphase mit einer Injektion alle 12 Wochen beschreibt sowie die Verwendung zur Behandlung von Hypogonadismus und zur männlichen Empfängnisverhütung offenbart (vgl. NiK3 S. 419 li. Sp. Abs. 1, S. 425 li. Sp. le. Abs. sowie S. 419 re. Sp. Z. 1 bis 4, S. 420 li. Sp. le. Abs. Z. 1 bis 6), so dass die Gegenstände dieser beiden Ansprüche aus denselben Gründen wie die Zubereitung des Patentanspruchs 1 des Hilfsantrags 3 nahegelegen haben.

Das Argument, NiK3 offenbare nicht das beanspruchte zweistufige Behandlungsschema mit nur 2 Injektionen in der Initialphase und unmittelbar danach der Übergang zur Aufrechterhaltungsphase gemäß den Merkmalen 8 und 9 bzw. VIII und IX, da demgegenüber in dieser Druckschrift die Initialphase einen Zyklus von 4 Injektionen aufweise und danach eine stetige Steigerung des Verabreichungsintervalls um 1 bis 2 Wochen bis zum Erreichen der Aufrechterhaltungsphase mit einem Intervall von 12 Wochen erfolge (vgl. NiK3 S. 420 li. Sp. le. Abs. Z. 1 bis 6), führt nicht zu einer patentbegründenden Abgrenzung der beanspruchten Verwendung. Denn zum einen gehört die Optimierung des Behandlungsschemas mit Initialphase, eventueller Übergangsphase und Aufrechterhaltungsphase zur Routinetätigkeit des Fachmanns bei der Entwicklung einer neuen Zubereitung. Zum anderen beschreibt bereits die NiK3, dass nach einer Initialphase mit einem Injektionsintervall von 6 Wochen, der Anwendungszeitraum auf bis zu 12 Wochen verlängert werden kann, wobei die NiK3 explizit darauf hinweist, dass eine Aussage über ein Dosierungsschema mit einem durchgehend zwölfwöchigen Injektionsintervall ohne Initial- und Übergangsphase wegen des vorbehandelten Patientenpools nicht möglich sei (vgl. NiK3 S. 423 re. Sp. Abs. 3). Dies weist den Fachmann unmittelbar darauf hin, dass das Dosierungsschema der NiK3 noch nicht zu Ende entwickelt ist. Unter Berücksichtigung des in der Figur 1 der NiK3 offenbarten Serum-Testosteronspiegels (vgl. NiK3 S. 422, Fig. 1 Schema 1) erkennt der Fachmann, dass bereits mit der zweiten Injektion im anfänglichen 6-Wochen-Intervall die untere Grenze des normalen Testosteronspiegels – dessen Normbereich durch die gestrichelten Linien in dem Schema angedeutet ist – erreicht wird und danach der Testosteronspiegel stets unabhängig vom Injektionsintervall im Normbereich verbleibt. Damit hat der Fachmann aus der NiK3 ausreichend Hinweise und Anregungen für die Optimierung der Dosierungsanleitung in Richtung des in den Patentansprüchen 1 und 2 des Hilfsantrags 4 beanspruchten zweistufigen Behandlungsschemas.

3.2. Der nebengeordnete Patentanspruch 5 des Hilfsantrags 4 entspricht dem Gegenstand des Patentanspruchs 2 des Hilfsantrags 4 mit der Ausnahme, dass die Indikation im Merkmal III durch diejenige des Merkmals III' ersetzt ist. Das Merkmal III' lautet:

III' für die Zubereitung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten und Symptomen, die mit mangelhaften Testosteronspiegeln bei einem Mann assoziiert sind, der eine Therapie mit einem Progestin oder einem Gonadotropin unterdrückenden Mittel durchmacht

Mit diesem Merkmal wird eine Kombinationstherapie von Testosteronestern zusammen mit einem Gonadotropin unterdrückenden Mittel oder einem Progestin beansprucht (vgl. auch NiK1 Abs. [0071]). Da auch die Kombinationstherapie von TU oder dem Testosteronester Testosteronenanthat (in NiK7 als TE abgekürzt) mit den Progestinen Norethisteronenanthat, Medroxyprogesteron, Desogestrel und Levonorgestrel dem Fachmann beispielsweise aus NiK7 als fachübliche Behandlungsoption bekannt ist (vgl. NiK7 S. 303 re. Sp. Abs. 3, S. 304 li. Sp. Abs. 2, S. 307 li. Sp. le. Abs.), ist das Merkmal III' ebenfalls nicht geeignet, das Beruhen des Streitgegenstands auf erfinderischer Tätigkeit zu begründen.

3.3. Anhaltspunkte für eine Bestandsfähigkeit der Gegenstände der nachgeordneten Patentansprüche 3 und 4 sowie 6 und 7 gemäß Hilfsantrag 4 sind ebenfalls nicht zu erkennen; solche hat die Beklagte auch nicht geltend gemacht.

Dagegen spricht auch, dass die dem Patentanspruch 2 nachgeordneten Patentansprüche 3 und 4 lediglich verschiedene Ursachen für den primären und sekundären Hypogonadismus spezifizieren, der mit der in der Verwendung nach Patentanspruch 2 des Hilfsantrags 4 eingesetzten Testosteronester-Zubereitung behandelt wird. Da sowohl diese Ursachen als auch deren Behandlung durch eine Testosteronsubstitutionstherapie zum Prioritätstag bekannt waren (vgl. B1 S. 304ff Kap. 10.4; NiK3 S. 419 li. Sp. Abs. 1; B16 S. 1 Punkt 4.1), sind auch die

Gegenstände dieser Patentansprüche aus denselben Gründen wie die Verwendung des Patentanspruchs 2 naheliegend.

Der dem Patentanspruch 5 untergeordnete Patentanspruch 6 beansprucht mit der Angabe der Serum-Testosteronkonzentration von weniger als 10 nmol/l eine Definition des mangelhaften Testosteronspiegels im Mann. Diese Definition ist dem Fachmann aber aus der Fachliteratur bekannt bzw. nahegelegt (vgl. NiK3 S. 419 re. Sp. dritte. Satz; B1 S. 311, Abs. 2 Satz 2; B4 S. 516 li. Sp. Satz 3; B32 S. 334 Abs. 1 le. Satz). Schließlich beinhaltet der allen vorangehenden Patentansprüchen untergeordnete Patentanspruch 7 mit der Beanspruchung von TU als Testosteronester den aus NiK3 für die Testosteronsubstitutionsbehandlung bekannten Testosteronester, so dass die Gegenstände dieser beiden Unteransprüche aus denselben Gründen wie die Gegenstände der nebengeordneten Patentansprüche 1, 2 und 5 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

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.

Schramm

Schwarz

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Dr. Philipps