



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
9. April 2024

3 Ni 24/22 (EP)
verbunden mit 3
3 Ni 26/22 (EP) und
3 Ni 9/23 (EP)

(AktENZEICHEN)

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 2 251 344

(DE 602 47 922)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 9. April 2024 durch den Richter Schwarz als Vorsitzenden, die Richterinnen Dipl.-Chem. Dr. Münzberg und Werner sowie die Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und Dipl.-Chem. Dr. Freudenreich

für Recht erkannt:

- I. Die Klagen werden abgewiesen.
- II. Die Gerichtskosten sowie die außergerichtlichen Kosten der Beklagten und der Nebenintervenientin tragen die Klägerin zu 1 zu 21 %, die Klägerin zu 2 zu 34 % und die Klägerin zu 3 zu 45 %.

Im Übrigen tragen die Parteien ihre außergerichtlichen Kosten selbst.

- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

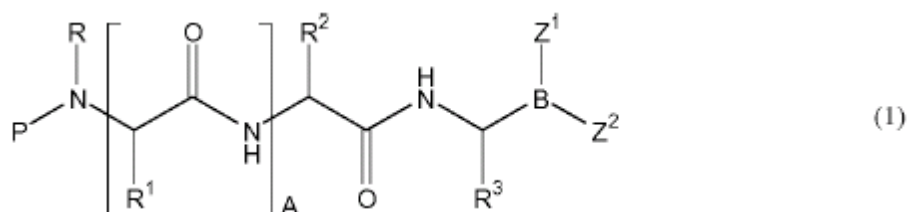
Die Beklagte war eingetragene Inhaberin des in englischer Verfahrenssprache erteilten und mit dem 25. Januar 2022 durch Zeitablauf erloschenen europäischen Patents 2 251 344 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „FORMULATION OF BORONIC ACID COMPOUNDS“ (in deutscher Übersetzung laut Streitpatent:

„FORMULIERUNG VON BORONSÄUREVERBINDUNGEN“). Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen DE 602 47 922.3 geführte Streitpatent beruht als Teilungsanmeldung 10006835.2 auf der Stammanmeldung EP2709145.3, die international als PCT/US02/01907 am 25. Januar 2002 unter Inanspruchnahme der Priorität aus der US-amerikanischen Anmeldung US 264160 P vom 25. Januar 2001 angemeldet und als WO 02/059130 A1 veröffentlicht worden ist. Gegen das Streitpatent wurden mehrere Einsprüche eingelegt. Mit Entscheidung der Beschwerdekammer wurde das Streitpatent auf Basis des mit der Beschwerdebegründung eingereichten Hilfsantrags 1 in geändertem Umfang aufrechterhalten.

Das Streitpatent betrifft die Formulierung von pharmazeutischen Verbindungen, insbesondere stabile, pharmazeutisch akzeptable Zusammensetzungen, die aus Boronsäureverbindungen hergestellt werden.

Es umfasst in der beschränkt aufrechterhaltenen Fassung einen Anspruch, der in der Verfahrenssprache folgenden Wortlaut hat:

1. A lyophilized powder comprising D-mannitol and a compound of the formula (1):



wherein

P is hydrogen or an amino-group protecting moiety;

R is hydrogen or C₁₋₁₂ alkyl;

A is 0, 1, or 2;

R¹, R², and R³ are each independently hydrogen, C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, or -CH₂-R⁵;

R⁵, in each instance, is C₆₋₁₄ aryl, (C₆₋₁₄)ar(C₁₋₁₂)alkyl, (C₁₋₁₂)alk(C₆₋₁₄)aryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, heterocyclyl comprising 3 to 8 atoms, wherein one or more atoms is

selected from N, O, and S, heteroaryl comprising 5 to 14 atoms, wherein 1-4 atoms are selected from N, O, and S, or $-W-R^6$, where W is a chalcogen and R^6 is C_{1-12} alkyl;

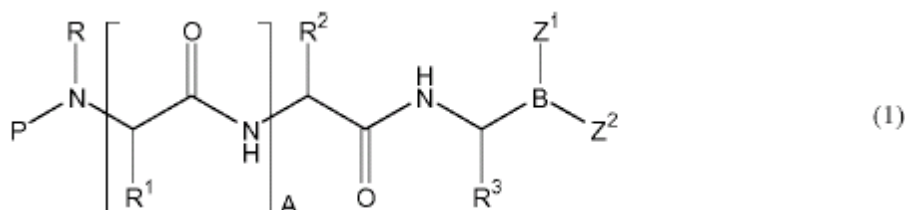
wherein the ring portion of any said aryl, aralkyl, alkaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl in R^1 , R^2 , R^3 , or R^5 can be optionally substituted; and

Z^1 and Z^2 together form a moiety derived from mannitol, wherein the atom attached to boron in each case is an oxygen atom, and

wherein the compound of formula (1) is lyophilized and wherein said compound is a D-mannitol N-(2-pyrazine)carbonyl-L-phenylalanine-L-leucine boronate.

In deutscher Übersetzung lautet dieser Anspruch (gemäß Register des Europäischen Patentamts vom 15. März 2024):

1. Lyophilisiertes Pulver, das D-Mannitol und eine Verbindung der Formel (1) enthält:



wobei

P Wasserstoff oder ein Aminogruppenschutzanteil ist;

R Wasserstoff oder C_{1-12} Alkyl ist;

A 0, 1 oder 2 ist;

R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig Wasserstoff, C_{1-12} Alkyl, C_{3-12} Cycloalkyl, C_{6-14} Aryl oder $-CH_2-R^5$ ist;

R^5 in jedem Fall C_{6-14} Aryl, (C_{6-14}) Ar (C_{1-12}) alkyl, (C_{1-12}) Alk (C_{6-14}) aryl, C_{3-12} Cycloalkyl, Heterocyclyl mit 3 bis 8 Atomen, wobei ein oder mehrere Atome aus N, O und S ausgewählt sind, Heteroaryl mit 5 bis 14 Atomen, wobei 1-4 Atome aus N, O und S ausgewählt sind, oder $-W-R^6$ ist, wobei W Chalcogen ist und R^6 C_{1-12} Alkyl ist;

wobei der Ringteil jedes genannten Aryls, Aralkyls, Alkaryls, Cycloalkyls, Heterocyclyls oder Heteroaryls in R^1 , R^2 , R^3 oder R^5 optional substituiert sein kann; und

Z^1 und Z^2 zusammen einen von Mannitol abgeleiteten Anteil bilden, wobei das an Bor angelagerte Atom in jedem Fall ein Sauerstoffatom ist, und wobei die Verbindung von Formel (1) lyophilisiert ist und wobei die genannte Verbindung

D-Mannitol-N-(2-Pyrazin)carbonyl-L-Phenylalanin-L-Leucin-boronat ist.

Mit ihren Nichtigkeitsklagen begehren die Klägerinnen, die neben weiteren Dritten von der Streithelferin der Beklagten mit der von den Klägerinnen bestrittenen Behauptung, Lizenznehmerin des Streitpatents zu sein, wegen behaupteter Patentverletzung gerichtlich vor dem Landgericht in Anspruch genommen werden, die vollständige Nichtigkeitsklärung des Streitpatents. Sie berufen sich hierzu auf die Nichtigkeitsgründe der unzulässigen Erweiterung, der nicht ausführbaren Offenbarung sowie der fehlenden Patentfähigkeit.

Die Parteien haben zur Stützung ihres jeweiligen Vortrags u.a. folgende Druckschriften eingereicht (die Bezeichnung der Druckschriften folgt der Nummerierung in der als B35 von der Nebenintervenientin mit Schriftsatz vom 7. August 2023 vorgelegten Konkordanzliste; bei später eingereichten Unterlagen ist die Parteibezeichnung angehängt):

- (3) EP 2 251 344 B1 (Erteiltes Streitpatent) mit deutscher Übersetzung (51)
- (6) Von der Beschwerdekammer beschränkt aufrecht erhaltener Hilfsantrag 1
- (9) US 60/264,160
- (11) Präsentation „The Story of Velcade™ - A Biotech Love Story“, undatiert
- (12) Folie 16 der K3
- (13) Folie 16 der K3 mit schwarzen Buchstaben
- (14) WU, S. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 2000, 89 (6), S. 758-765
- (15) ADAMS, J. et al., Cancer Research 1999, 59 (11), S. 2615-2622
- (16) The United States Pharmacopeia, USP 23, NF 18, 1995, S. 929

- (17) AGHAJANIAN, C. et al., Clinical Cancer Research 2002 (8), S. 2505-2511
- (18) ClinicalTrials.gov, PS-341 In Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. (URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004002?term=PS341&strd_s=01%2F [abgerufen am 23. April 2019])
- (19) Poster „Velcade (PS-341)“ 2004, medicines public health
- (20) Recherche auf ClinicalTrials.gov vom 16. April 2019 (URL: https://www.clinicaltrials.gov/ca/results/details?term=PS-341&strd_s=01%2F01%2F)
- (21) Rechercheergebnisse zu (20)
- (22) Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, 18. Aufl., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, Chapter 84: Parenteral Preparations, S. 1565-1567
- (23) KIM, A.I. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 1998, 87 (8) S. 931-935
- (24) JENNINGS, Lyophilization: Introduction and Basic Principles, 1999, S. 29-33
- (25) VOIGT, R., Pharmazeutische Technologie Für Studium und Beruf, 9. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2000, S. 23-24
- (26) BAUER, K.H. et al., Pharmazeutische Technologie, 1991, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 126-129
- (27) WO 00/57887 A1
- (28) MORI, Y. et al., Pigment Cell Research 1989, (2), S. 273-277
- (31) NUIJEN, B. et al., PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2000, 54 (3), S. 193-208
- (32) US 5,780,454 A
- (33) PIKAL, "Freeze Drying" in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, New York, 1992, Volume 6, S. 275-303
- (34) WO 96/13266 A1

- (36) FERRIER, R.J., "Carbohydrate Boronates" in Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry 1978 (35), S. 31-80
- (46) Auszug www.drugs.com_velcade, 27.03.2023
- (47) Auszug Civil Action No. 5-cv-2308 (PGS)
- (48) Auszug aus T 0007/07 vom 07.07.2011
- (49) Gutachten Prof. Dr. A ... mit Anlagen, 15.05.2023
- (68) WO 02/059130 A1 (Stammanmeldung zum Streitpatent)
- (69) EP 2 251 344 A1 (Anmeldung des Streitpatents)
- (70) YOSHINO, K. et al., Strahlentherapie and Onkology 1989, 165(2/3), S. 127-129
- (71) KUIVILA, H.G. et al., 1954, S. 780-783
- (72)/(73) NEMETO, H. et al., Journal of Medicinal Chemistry 1995 (38) S. 1673-1678
- (79) Gutachten Prof. Dr. B ... , 21.03.2023
- (89) MATTESON, D.S. [Hrgs.], Stereodirected Synthesis with Organoboranes, Vol. 32, 1995, S. 1-20
- (93) US 6,083,903 A
- (94) KELLY, T.A. et al., Journal of the American Chemical Society 1993 (115), S. 12637-12638
- (97) EMA VELCADE® BmPC, undatiert
- (115) C ... , Erklärung vom 24.3.2020 mit Anlagen AC-1 bis AC-3
- (119) EITEL A. et al., Handling Cytostatic Drugs, 2000, Bristol-Myers Squibb, New Brunswick, S. 1-43
- (122) Erstes Gutachten Prof. Dr. D ... , 3.2.2022
- (135) Zweites Gutachten Prof. Dr. D ... , 9.5.2023
- B35 Konkordanzliste der Nebenintervenientin
- B37 Fünftes Gutachten Prof. Dr. E ... , 4.3.2024
- HW44 Gutachten Prof. Dr. F ... , 5.10.2023
- HW46 Zweites Gutachten Prof. Dr. F ... , 20.3.2024
- HW44-4 Stellungnahme von G ... vom 4.7.2019

Wegen der übrigen von den Parteien eingereichten Unterlagen wird ebenfalls auf die Anlage B35 der Nebenintervenientin sowie auf die Akten verwiesen.

Die Klägerinnen sind der Auffassung, dass die Klage nicht wirksam zugestellt worden sei. Zudem sei die Streithelferin der Beklagten mangels wirksamen Lizenzvertrages nicht zur Nebenintervention berechtigt. Die Klagen seien auch begründet, denn das streitpatentgemäße lyophilisierte, d.h. gefriergetrocknete Pulver des D-Mannitolesters des Wirkstoffs Bortezomib sei bereits vor dem Prioritäts- und Anmeldetag des Patents, wie die Präsentation (11) bis (13) in Verbindung mit den Dokumenten (15) und (16) belege, der Öffentlichkeit zugänglich gewesen. Auch sei das Pulver in zahlreichen klinischen Studien an nicht zur Geheimhaltung verpflichtete Patienten verabreicht worden, wie sich aus der Studie (17) in Verbindung mit den Dokumenten (18) bis (21) ergebe.

Zudem beruhe die streitpatentgemäße Formulierung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit gegenüber der eine Formulierung von Bortezomib betreffenden wissenschaftlichen Arbeit (14) in Verbindung mit dem durch zahlreiche Druckschriften belegten Fachwissen hinsichtlich einer vorteilhaften Lyophilisierung solcher oxidationsempfindlichen Verbindungen, wie u.a. des Krebsmittels Aplidin gemäß Dokument (31), auch in Gegenwart des üblichen Hilfsstoffs („bulking agent“) D-Mannitol. Dies führe bei Bortezomib unvermeidlich zu dem Ester nach Anspruch 1 des Streitpatents. Weil einfache Boronsäureester generell stabil gegenüber oxidativen Einflüssen seien, aber unter dem Einfluß von Wassermolekülen bereits schnell hydrolysierten, hätte der Fachmann die berechnete und durch mehrere Fachgutachten ((49), (79), HW44, HW46) gestützte Erwartung gehabt, den Wirkstoff Bortezomib durch Behandlung mit Wasser effizient freisetzen zu können.

Nach Auffassung der Klägerinnen zu 2 und 3 sei die patentgemäße Lehre auch gegenüber der Ursprungsoffenbarung unzulässig erweitert; denn der Gegenstand des Streitpatents gehe über die Offenbarung nach (68) und (69) hinaus, weil seine

einzelnen Merkmale lediglich an verschiedenen Stellen der Ursprungsoffenbarung beschrieben seien, nicht aber in dem anspruchsgemäßen Zusammenhang. Auch die Klägerin zu 1 macht zuletzt geltend, dass im Anspruch 1 die beiden Merkmale des D-Mannitol zu Bortezomib Gewichts-Verhältnisses von 10:1 und die 40 Vol.%ige Lösung von tert-Butanol zur Lyophilisierung fehlten, weshalb der Gegenstand des Anspruchs 1 über den Inhalt der früheren Anmeldung hinausgehe.

Zudem sei das Streitpatent nach Meinung der Klägerin zu 2 nicht ausführbar offenbart, weil es dem Streitpatent an einem Nachweis fehle, dass der beanspruchte Ester erhalten worden ist oder tatsächlich erhalten werden kann. Die Klägerin zu 3 erachtet das Streitpatent zudem nicht in der gesamten Breite des Anspruchs 1 als ausführbar. Denn es fielen unter diesen auch Ausführungsformen, die nach eigener Darstellung der Patentinhaberin nicht zu realisieren seien. Der geltende Anspruch 1 lasse zu, dass lediglich ein Molekül D-Mannitol neben dem Mannitolester von Bortezomib enthalten sein müsse; ein solches Verhältnis führe allerdings dazu, dass kein lyophilisiertes Pulver, sondern lediglich ein Schmierfilm erhalten werde. Die Klägerin zu 1 sieht ein ohne tert-Butanol gewonnenes Lyophilisat als für die medizinische Verwendung unbrauchbar an und macht als weitere fehlende Lehre beim Streitpatent geltend, dass es kein Herstellungsverfahren für das anspruchsgemäße Lyophilisat angebe, ohne dass im Lyophilisat zusätzliches freies D-Mannitol im Überschuss vorhanden sei.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 2 251 344 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte und die Streithelferin beantragen,

die Klagen abzuweisen.

Die Beklagte rügt vorab die Zustellung der Klage an ihre Prozessbevollmächtigten, da diese aufgrund des Völkergewohnheitsrechts nur auf diplomatischem Wege hätte zugestellt werden dürfen. Die Beklagte und ihre Streithelferin halten den zwischen ihnen geschlossenen Lizenzvertrag für wirksam und die Streithelferin daher zur Nebenintervention berechtigt. In der Sache bewerten die Beklagte und ihre Streithelferin schließlich den Gegenstand des Streitpatents in der zuletzt geltenden Fassung für schutzfähig.

Von der gegebenen ursprünglichen Offenbarung und Ausführbarkeit der patentgemäßen Lehre abgesehen, sei schon nicht nachgewiesen, dass irgendein Patient an den klinischen Studien, auf welche die Klagen gestützt werde, teilgenommen habe, Zugang zu einem etikettierten Fläschchen mit Bortezomib gehabt hätte und den Inhalt des Fläschchens frei hätte analysieren können. Die Patienten seien lediglich darüber informiert gewesen, eine Substanz „PS-341“ zu erhalten, sie hätten aber keine Informationen über die Identität dieser Substanz gehabt. Damit habe keine Möglichkeit bestanden, dass beliebige Dritte ausreichende Kenntnis von der Zusammensetzung der verabreichten Substanz hätten erlangen können.

Ausgehend von der Arbeit (14) hätte der Fachmann andere Wege als den erfindungsgemäßen beschritten, um das dort beschriebene Oxidationsproblem zu lösen und eine stabile Formulierung von Bortezomib zu erhalten. Die Fachwissen des Fachmanns wiedergebenden Dokumente ließen sich nicht ohne Weiteres auf erfindungsgemäße Boronsäureverbindungen übertragen. Weder ergebe sich aus den dort gemachten Angaben, dass Boronsäureester freien Boronsäuren vorzuzugswürdig seien, noch finde sich eine Stütze für die pauschale Behauptung, dass die Freisetzung der Boronsäuren aus dem Ester effizient mit Wasser erfolge.

Weil die Informationslage zur Stabilität von Kohlenhydrat-Boronsäureestern sehr dünn gewesen sei und sich zumindest manche Ester in wässrigen Systemen als stabil erwiesen hätten, habe das reaktive Lyophilisieren von Bortezomib mit einem Überschuss von D-Mannitol vor dem Zeitrang des Streitpatents nicht nahegelegen.

E n t s c h e i d u n g s g r ü n d e

A.

Die Klagen sind zulässig.

I.

Die Klagen wurden ordnungsgemäß an die Beklagtenvertreter zugestellt. Soweit die Beklagte hiergegen eingewandt hat, diese Zustellung verstoße gegen völkerrechtliche Grundsätze, trifft dies nicht zu. Abweichende Regeln könnten sich zum einen aus dem völkerrechtlichen Grundsatz der Staatenimmunität und zum anderen auf möglichen, von den allgemeinen gesetzlichen Zustellungsregeln abweichenden Vorgaben des Völkervertrags- oder -gewohnheitsrechts ergeben. Der Grundsatz der Staatenimmunität gilt allerdings nach einhelliger Meinung in Schrifttum und Rechtsprechung nur für gerichtliche Auseinandersetzungen über hoheitliche Maßnahmen, nicht aber bei Klagen, denen die rein privatrechtliche Betätigung („*acta iure gestionis*“) eines ausländischen Staates zugrunde liegt, insbesondere wenn sich ein Staat wie ein Privater am Wirtschaftsleben beteiligt (vgl. BVerfGE 16, 27 = NJW 1963, 435; BVerfG NJW 2014, 1723; BGH NJW 2013, 3184; BGH MDR 1970, 222), was nach deutschem Recht zu beurteilen ist (BGH NJW 2016, 1659; BGH NJW 2017, 827; BGH MDR 2016, 903; BGH NJW 1979, 1101; vgl. Zöller, ZPO, 34. Aufl., Internationales Zivilprozessrecht Rn. 27 und § 20 GVG Rn. 4, jew. M.w.N.; Pabst in: Münchener Kommentar zur ZPO, 6. Aufl., § 20 GVG Rn. 11 ff.). Da die Anmeldung und Inhaberschaft eines Patents keine

hoheitliche, sondern eine rein privatrechtliche Tätigkeit darstellt, kommt die völkerrechtliche Staatenimmunität nicht zur Anwendung. Dass auch ein völkergewohnheitsrechtliches Rechtsverständnis der Staatenimmunität in fiskalischen Angelegenheiten bei der Mehrheit der Staaten nicht besteht, wird durch Art. 10 des – allerdings mangels ausreichender Zahl an Ratifizierungen noch nicht in Kraft befindlichen – Übereinkommens der Vereinten Nationen über die Immunität der Staaten und ihres Vermögens (deutsche Übersetzung abrufbar über https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/RegV/REGV_COO_2026_100_2_234893/COO_2026_100_2_235465.pdf) sowie Art. 8 lit. a) des Europäischen Übereinkommens über die Staatenimmunität (deutsche Fassung abrufbar über <https://rm.coe.int/168007311b>) bestätigt, wobei das Europäische Übereinkommen für den vorliegenden Fall des Bestandes eines von einem Staat gehaltenen Patents ausdrücklich vom Bestehen einer Staatenimmunität absieht. Eine allgemeine, als Recht anerkannte Immunität der Staatengemeinschaft (vgl. Art. 38 Abs. 1 lit. b) IGH-Statut) auch für fiskalisches Handeln besteht daher nicht.

Es bestehen auch keine abweichenden Regelungen für die Zustellung von Klagen gegen fiskalisch handelnde Staaten. Abgeleitet aus dem Grundsatz der Staatenimmunität können sich solche abweichenden Regeln nicht ergeben, da für den vorliegenden Fall der Patentinhaberschaft eine Staatenimmunität gerade nicht besteht. Abweichungen von den üblichen Zustellungsregeln (§ 127 Abs. 2 PatG i.V.m. §§ 170 ff. ZPO) für den Fall fiskalischen Handelns von Drittstaaten bestehen nicht. Besondere Zustellungsregeln, die sich aus zwischen der Beklagten und der Bundesrepublik Deutschland geltendem Völkervertragsrecht ergeben könnten, sind weder geltend gemacht noch ersichtlich. Auch ein von den gesetzlichen Zustellungsregeln abweichendes Völkergewohnheitsrecht ist nicht nachgewiesen; hierzu hätte es des Nachweises einer allgemeinen Übung zumindest einer großen Mehrheit der Staaten bedurft, die auch in Fällen fehlender Staatenimmunität in Abweichung von den gesetzlichen Zustellungsregeln besondere Zustellungsmodalitäten als verbindliches Recht vorsieht. Die Angaben der Beklagten, die sich im Wesentlichen auf behauptete Praktiken von Staaten

beziehen, welche allesamt dem angelsächsischen Rechtskreis angehören, reichen schon deshalb nicht aus, weil eine solche, möglicherweise tatsächlich bestehende Praxis über das gewohnheitsrechtliche Verständnis einer Mehrheit der Staaten, deren Anzahl jedenfalls nach Mitgliedschaft in der UNO derzeit 193 beträgt, nicht ausreicht. Etwas Anderes ergibt sich auch nicht aus dem Haager Übereinkommen über die Zustellung gerichtlicher und außergerichtlicher Schriftstücke im Ausland in Zivil- oder Handelssachen vom 15. November 1965 (BGBl. II 1977, S. 1452). Denn diese Konvention regelt lediglich die Modalitäten für eine im Ausland zu bewirkende Zustellung und ergänzt insofern § 183 Abs. 2 ZPO, setzt also das Bestehen abweichender völkerrechtlicher Bestimmungen voraus, an denen es nach dem Vorstehenden für die vorliegenden Klagen aber gerade fehlt; die Existenz solcher Bestimmungen vermag diese Konvention dagegen nicht nachzuweisen. Da die Beklagte einen im Patentregister eingetragenen inländischen Bevollmächtigten benannt hatte, bedurfte es vorliegend keiner Auslandszustellung; vielmehr reichte für die Wirksamkeit der Klageerhebung (§ 99 Abs. 1 PatG i.V.m. §§ 253, 261 ZPO) die Zustellung an diesen gemäß § 127 Abs. 2 PatG i.V.m. § 171 ZPO aus. Schließlich wurde die Klage im Verfahren 3 Ni 24/22 (EP) am 3. Februar 2023 den jetzigen Prozessbevollmächtigten der Beklagten, nachdem sie sich ausdrücklich für die Beklagte bestellt hatten, erneut zugestellt, so dass zumindest in diesem Verfahren an der Wirksamkeit der Zustellung auf jeden Fall keine Bedenken mehr bestehen.

II.

Die Nebenintervention der Lizenznehmerin des Streitpatents ist zulässig. Hierfür reicht bereits die Gestaltungswirkung eines der Nichtigkeitsklage stattgebenden Urteils aus (vgl. Schulte in: Münchener Kommentar zur ZPO, 6. Auflage 2020, § 66 Rn. 12 m.w.N.). Auf die Frage, ob sie wirksame Lizenznehmerin des Streitpatents ist, kommt es demgegenüber im Nichtigkeitsverfahren nicht an; diese Frage ist vielmehr nur in dem von der Nebenintervenientin betriebenen Verletzungsverfahren zu prüfen. Für das Nichtigkeitsverfahren reicht für die

Zulässigkeit der Nebenintervention dagegen bereits die bloße Möglichkeit einer Auswirkung des Nichtigkeitsurteils aufgrund seiner Gestaltungswirkung aus.

III.

Das Rechtsschutzbedürfnis der Klägerinnen ist nicht infolge des Erlöschens des Streitpatents entfallen, solange sie aus diesem – wie hier durch die noch anhängigen Verletzungsklagen der Fall – noch wegen behaupteter Patentverletzung in Anspruch genommen werden (vgl. BGH, 13.7.2020, X ZR 90/18, GRUR 2020, 1074 – Signalübertragungssystem; BGH, 22.9.2020, X ZR 172/18, GRUR 2021, 42 – Truvada; BGH, 19.5.2005, X ZR 188/01, GRUR 2005, 749 – Aufzeichnungsträger).

IV.

Das Klagehindernis fällt weg, wenn das Europäische Patentamt entschieden hat, dass das Patent mit einer geänderten Fassung seiner Ansprüche aufrechterhalten wird, und diese Entscheidung nicht mehr angefochten werden kann. Das Einspruchsbeschwerdeverfahren zum Streitpatent vor dem Europäische Patentamt ist abgeschlossen und eine fehlende Veröffentlichung der geänderten Patentschrift durch das Europäische Patentamt insoweit unerheblich (BGH, 6.12.2022, X ZR 47/22, GRUR 2023, 441 – Aminopyridin).

B.

Die zulässigen Klagen haben in der Sache keinen Erfolg, weil die behaupteten Nichtigkeitsgründe nach Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a) bis c) EPÜ i. V. m. Art. 52 ff. EPÜ nicht vorliegen.

I.

1. Das Streitpatent (3) mit dem beschränkt aufrechterhaltenen Anspruch 1 gemäß Dokument (6) betrifft die zugelassene und in den Beispielen 1 und 2 des Streitpatents hergestellte Formulierung von N-(2-Pyrazin)-carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin-boronsäure (INN Bortezomib) als stabile, pharmazeutisch annehmbare Zusammensetzung unter anderem zur Behandlung von Krebs ((3) [0001] bis [0003]), die als Injektionspräparat Velcade[®] vertrieben wird. Boronsäureverbindungen, insbesondere Peptidboronsäuren, zeigten eine Vielzahl von pharmazeutisch nützlichen biologischen Aktivitäten auf ((3) [0002]), seien jedoch nur schwierig in analytisch reiner Form zu erhalten, da sie Anhydride (Boroxine) bildeten und hydrolyse- und luftempfindlich seien ((3) [0004]).

2. Als – auch objektive – Aufgabe des Streitpatents ist daher die Bereitstellung einer verbesserten Formulierung von Boronsäureverbindungen anzusehen ((3) [0006]).

3. Gelöst werden soll diese Aufgabe durch die Zusammensetzung nach dem beschränkt aufrechterhaltenen und geltenden Anspruch 1, nämlich durch ein lyophilisiertes Pulver, welches D-Mannitol und D-Mannitol-Ester von Bortezomib enthält und die Boronsäure in wässriger Lösung leicht freisetzt ((3) [0007]).

4. Der Gegenstand nach Anspruch 1 betrifft das Fachgebiet der Arzneimittelformulierung (Galenik). Als zuständiger Fachmann ist folglich ein mehrjährig auf dem Gebiet der Galenik arbeitender Chemiker oder Pharmazeut heranzuziehen, welcher sich zur Erörterung chemischer Fragen gegebenenfalls an einen medizinischen Chemiker wendet. Der Fachmann versteht die erläuterungsbedürftigen Merkmale des Anspruchs 1 wie folgt:

Der Stoffanspruch 1 betrifft ein lyophilisiertes Pulver, das D-Mannitol und D-Mannitol-N-(2-Pyrazin)carbonyl-L-Phenylalanin-L-Leucin-boronat, das lyophilisiert

ist, enthält. Die gezeigte Markush-Formel wird auf den Bortezomib-D-mannitolester, der unter diese Formel fällt, eingeschränkt. Wegen des Begriffs „lyophilized powder comprising...“ liegen freies D-Mannitol und beliebig strukturierte D-Mannitol-Bortezomib-Ester lyophilisiert im Pulver vor. Die Boronsäuregruppe $R-B(OH)_2$ ist ebenfalls beliebig über Sauerstoffatome an D-Mannitol gebunden (vgl. Definition von Z^1 und Z^2 in Anspruch 1), wonach weder definierte Strukturen noch ein einziger definierter Ester beansprucht sind, sondern auch in der Ringgröße beliebige Mono- oder Diester. Das Streitpatent gibt insoweit bevorzugte Strukturen an, ohne diese im Einzelnen nachgewiesen zu haben ((3) [0037]-[0041]). Weitere Produkte wie die freie Boronsäure Bortezomib oder ihr Anhydrid können ebenfalls in der Zusammensetzung enthalten sein. Den Begriff Lyophilisierung wird der Fachmann fachüblich als Gefriertrocknung verstehen, wie sie in den Druckschriften (25) und (26) beschrieben ist.

Hinsichtlich Anspruch 1, der im Hinblick auf ein Verfahren nur den Ausdruck „lyophilisiert“ zweifach angibt, kann nicht festgestellt werden, ob die Komponenten Bortezomib und D-Mannitol, wie von der Streithelferin geltend gemacht, simultan einer dann „reaktiven“ Lyophilisierung unter Bildung der Ester unterzogen wurden oder ob ein auf anderem Weg hergestellter Bortezomib-D-Mannitol-Ester und D-Mannitol (ggf. zeitlich) getrennt lyophilisiert und dann vereinigt wurden.

II.

Entgegen der Ansicht der Klägerinnen zu 2 und zu 3 ist das Streitpatent nicht bereits wegen einer unzulässigen Erweiterung für nichtig zu erklären. Soweit diese geltend gemacht haben, dass die Merkmale des Anspruchs 1 keine wortgetreue Offenbarung in den eingereichten Unterlagen (68) bzw. (69) fänden und aus vier als Aspekte bezeichneten Teilen der Anmeldung zusammengesetzt seien, die in keinem Zusammenhang stünden, kann diesem Einwand nicht gefolgt werden. Die Klägerinnen bestreiten nicht, dass für die beanspruchte Zusammensetzung zwei Ausführungsbeispiele angegeben sind ((68)/(69) Beispiele 1 und 2), aus welchen

sich für den Fachmann bereits die Verknüpfung der zu dem erfindungsgemäßen Pulver angesprochenen Aspekte bzw. Blickwinkel ohne Weiteres erschließt ((68)/(69) u.a. jeweils [0098], [0099], [0101], [0102] bis [0107]), zumal der Bortezomib-D-Mannitolester zweifelsfrei unter die Markush-Formel nach Anspruch 1 fällt. Dessen Reste (Dihydroxyverbindung, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl usw.) sind in den jeweiligen Absätzen [0039] bis [0053] der Dokumente (68)/(69) offenbart, wobei „Alkyl“ 1 bis 12 Kohlenstoffatome, „Aryl“ 6 bis 14 Kohlenstoffatome umfasst ((68)/(69) jeweils [0042] und [0044]), „Aralkyl“ als kovalente Verbindung einer Aryl- und einer Alkyl-Gruppe und „Alkaryl“ als Arylverbindung mit Alkylresten beschrieben sind ((68)/(69) jeweils [0044]). Damit gehen die als nicht offenbart beanstandeten Gruppen $(C_{6-14}) Ar (C_{1-12}) alkyl$ und $(C_{1-12}) Alk (C_{6-14}) aryl$ in der Formel (1) von Anspruch 1 aus den ursprünglichen Unterlagen hervor, auch im Zusammenhang mit R^5 ((68)/(69) jeweils [0022]). Ebenso ergibt sich das Merkmal, dass Z^1 und Z^2 zusammen einen von Mannitol abgeleiteten Anteil bilden, aus diesen Unterlagen ((68) jeweils [0062-0064] und Anspr. 22). Dass die Anmeldeunterlagen (69) zum Streitpatent weder D-Mannitol noch den Bortezomib-D-mannitolester in den Ansprüchen aufführen, ist unbeachtlich, weil diese Verbindungen in der Beschreibung offenbart sind, aus welcher die Anmelderin schöpfen kann.

Die Klägerinnen sind der Auffassung, dass der Wortlaut des geltenden Anspruchs 1 eine „zweistufige Lyophilisierung“ fordere und sogar nicht lyophilisiertes Mannitol im Pulver zulasse, wobei diese Ausgestaltungen nicht ursprünglich offenbart gewesen seien, mithin eine neue technische Lehre bildeten. Gegenstand des Anspruchs 1 ist ein „lyophilisiertes Pulver“ mit den beiden darin enthaltenen Bestandteilen D-Mannitol und lyophilisiertem Bortezomib-D-Mannitolester. Die Aussage, dass die Verbindung der Formel (1) lyophilisiert ist, lässt nicht den Schluss zu, dass mehrere Lyophilisierungsschritte vorzunehmen sind, sondern ergibt sich vielmehr als Überbestimmung der Vorgehensweise in den Ausführungsbeispielen 1 bis 2 nach Streitpatent.

Nicht gefolgt werden kann der Auffassung der Klägerin zu 1, dass in Anspruch 1 die Merkmale von D-Mannitol zu Bortezomib im Gewichts-Verhältnis 10:1 und die zur Lyophilisierung notwendige 40 Vol.%ige Lösung von tert-Butanol fehlten, weshalb sein Gegenstand über den Inhalt der früheren Anmeldung hinausgehe. Dazu ist festzustellen, dass die bereits zitierten Passagen [0098] und [0099] in (68)/(69) den Überschuss von D-Mannitol beliebig ansetzen und Absatz [0108] lediglich von einem Gemisch aus Wasser und Cosolventien spricht. Eine Beschränkung auf die konkrete Ausgestaltung der Beispiele des Streitpatents kann darin nicht gesehen werden.

III.

Die von den Klägerinnen zu 2 und zu 3 beanstandete Ausführbarkeit des beanspruchten Gegenstands ist bereits deswegen gegeben, weil mit den Ausführungsbeispielen 1 und 2 zumindest ein Weg zu entnehmen ist, um die Erfindung auszuführen (BGH, 8.1.2019, X ZR 58/17, Rn. 42). Dass der nach den Ausführungsbeispielen 1 und 2 erhaltene patentgemäße Ester kein Edukt, also die frei Säure Bortezomib mehr darstellt, belegt Absatz [0077] des Streitpatents durch die unterschiedliche Löslichkeit von Edukt und Produkt ((68)/(69) [0144]). Somit kann dahinstehen, ob die FAB-Analyse die geeignetste Nachweistechnik für den patentgemäßen Ester ist, wenngleich das beobachtete Signal bei $m/z = 531$ dem D-Mannitolester von Bortezomib entspricht. Von der Bildung ggf. anderer Addukte vor oder während der FAB-Analyse abgesehen, haben die Klägerinnen weder belegt, dass das patentgemäße Verfahren nicht zu dem beanspruchten Ester als Pulver führt, noch dass der Fachmann auf der Grundlage des Patents und des allgemeinen Fachwissens diesen Ester nicht herstellen könnte. Dass punktuell betrachtet ein äquimolares Verhältnis von D-Mannitol und Bortezomib hierzu nicht geeignet sein mag, stellt die generelle Ausführbarkeit nicht in Frage. Dazu kommt, dass die Klägerinnen selbst die Bildung des Esters als das zwangsläufige Ergebnis der gemeinsamen Lyophilisierung von Bortezomib und D-Mannitol bewerten und

darlegen, dass auch das flockige Pulver gemäß der behaupteten Vorbenutzung durch das streitpatentgemäße Herstellungsverfahren gewonnen worden sei.

Soweit die Klägerin zu 1 ergänzt, dass ein ohne tert-Butanol gewonnenes Lyophilisat für die medizinische Verwendung unbrauchbar sei und das Streitpatent freies D-Mannitol nicht im Überschuss fordere, aber keinerlei Herstellungsverfahren ohne zusätzliches freies D-Mannitol im Überschuss lehre, ist festzuhalten, dass der geltende Anspruch 1 eine Zusammensetzung beansprucht und diese Zusammensetzung für den Fachmann zugänglich ist.

IV.

Entgegen der Ansicht der Klägerinnen ist die streitpatentgemäße Zusammensetzung nach Anspruch 1 neu und beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

1. Da die Klägerinnen ihre Klagen auf keine Patenthindernisse stützen, für die es auf die Wirksamkeit der Priorität (9) des Streitpatents ankäme, kann diese für die Beurteilung der Patentfähigkeit dahingestellt bleiben.

1.1 Der im Verfahren befindliche Stand der Technik steht der Neuheit des patentgemäßen Gegenstandes nicht entgegen, da keines der Dokumente für sich alle Merkmale der erfindungsgemäßen Formulierung offenbart. Etwas Anderes haben auch die Klägerinnen nicht geltend gemacht.

1.2 Gleichmaßen ist die Neuheit der Zusammensetzung nach Anspruch 1 gegenüber der von den Klägerinnen behaupteten Vorbenutzungshandlung gegeben. Unter der Annahme, dass der Velcade-Vortrag ((11) bis (13)) aus dem Jahr 2009 (a.a.O. Folien 41-43) mit allen abgebildeten Folien gezeigt worden ist, ist in der Folie 16 des Vortrags lediglich ein Fläschchen mit der Aufschrift „PS-341 for

Injection“ und den hinzugefügten Wörtern „ca. 4000 Vials (February 1999)“ ((12) (13)) zu erkennen, nicht aber der Inhalt des Fläschchens. Weder belegt diese Abbildung die Verwendung der gezeigten Fläschchen vor dem Anmeldetag bzw. der Priorität des Streitpatents in klinischen Versuchen, noch informiert sie über deren genauen Inhalt. Unter der weiteren Annahme, dass das rechts neben dem Fläschchen gezeigte vollständige Etikett dem auf dem Fläschchen angebrachten Etikett entspricht, fehlt jede Angabe zu einem pulverförmigen Lyophilisat oder zu dem patentgemäß beanspruchten Bortezomib-D-Mannitolester, zumal „PS-341“ nicht weiter definiert ist und Mannitol als „Mannitol, USP“ aufgeführt wird. Auch eine Zusammenschau mit den Dokumenten (15) und (16) führt nicht weiter. Denn Druckschrift (15) ordnet der Bezeichnung „PS-341“ Bortezomib, also die freie Boronsäure zu ((15) Abstract und S. 2616 Tab. 1 fünfte. Z.), und Druckschrift (16) gibt für D-Mannitol den US-Referenz-Standard „USP Mannitol RS“ an, wonach der Inhalt des Fläschchens aus 2,5 mg „PS-341“ und 25 mg Mannitol, USP entsprechend D-Mannitol besteht.

Aus keinem Dokument geht jedoch ein lyophilisierter Bortezomib-D-Mannitolester im Gemisch mit lyophilisiertem D-Mannitol hervor.

Soweit bei der Folie (13) des Velcade-Vortrags (11) im Gegensatz zu Folie (12) zusätzlich eine Überschrift eingeblendet ist, die „PS-341 finished drug product (lyophilized)“ lautet, ändert dies nichts an dem fehlenden Nachweis. Schließlich zeigt der auf dem Etikett befindliche Ausdruck „When reconstituted...“ dem Fachmann lediglich an, dass das Arzneimittel durch Lösen in seine zu verabreichende Form gebracht werden soll, was lediglich ein lösungsfähiges, jedoch nicht zwingend ein lyophilisiertes Pulver voraussetzt.

Mit Bezug auf die im Streitpatent in den Absätzen [0082] bis [0084] durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen zu festem und gelöstem Bortezomib und seinem festen lyophilisierten D-Mannitol-Ester gibt das Etikett gemäß (12)/(13) das Kühlen bei einer Temperatur von 2°C bis 8°C vor ((3) [0084]) und es fehlt die Angabe einer

Haltbarkeitsdauer im Gegensatz zum monatsgenauen Herstellungsdatum vom Februar 1999. Auch daraus lassen sich keine Schlüsse dahingehend ziehen, ob es sich um freies Bortezomib oder den nach Absatz [0084] des Streitpatents auch bei 50°C stabilen erfindungsgemäßen D-Mannitol-Ester handelt. Ebenso wenig liefern die Anlagen (17) bis (21) einen Beleg für die Verwendung der Fläschchen gemäß (12)/(13) in den klinischen Studien, da jede Bezugnahme fehlt.

Aber selbst wenn der Einsatz der oben diskutierten Fläschchen mit einem lyophilisierten Pulver nach geltendem Anspruch 1 in den klinischen Studien unterstellt wird, stehen diese Studien der patentgemäßen Lehre nicht neuheitsschädlich entgegen. Denn aus dem bisherigen Vortrag der Klägerinnen, die hierfür darlegungs- und beweispflichtig sind (vgl. BGH, Urteil vom 28. November 2023, X ZR 83/21, GRUR 2024, 374 Rn. 122 f. [allgemeiner Grundsatz] und 126 ff. [für den ähnlichen Fall der Prioritätsbeanspruchung] – Sorafenib-Tosylat), ergibt sich nicht, dass die Merkmale von Anspruch 1 des Streitpatents vor dessen Zeitrang gemäß Artikel 54 Absatz 2 EPÜ der Öffentlichkeit zugänglich gewesen seien, dass also beliebige Dritte ausreichende Kenntnis von der Erfindung hätten erlangen können.

Ungeachtet, dass ein Vortrag der Klägerinnen über eine fehlende Geheimhaltungsverpflichtung des mit der Durchführung der Studien betrauten medizinischen Personals fehlt, ist das mit der Durchführung einer klinischen Studie betraute medizinische Personal üblicherweise – und von der Nebenintervenientin für die vorliegenden Studien als tatsächlich erfolgt vorgetragen – auch in *Open-Label*-Studien, die dem Patienten die Verabreichung einer Substanz „PS-341“ eröffnen, gegenüber beliebigen Dritten zur Verschwiegenheit verpflichtet und bildet daher keine Öffentlichkeit. Darüber hinaus ist auch nicht plausibel gemacht, inwieweit dieses die patentgemäßen Merkmale aufgrund des Aufdrucks auf den eine pulvrige Substanz enthaltenden Fläschchen hätte erkennen können. Selbst wenn dies angenommen wird, besagt es noch nichts über eine entsprechende Möglichkeit zur Kenntniserlangung durch das medizinische Personal, das nach der

oben angegebenen Definition nicht zum fachmännischen Kreis gehört. Ebenfalls ist keine Kenntniserlangung durch die Teilnehmer der klinischen Studien substantiiert dargelegt. Dazu bedarf es näherer Darlegungen, in welcher Weise diese nicht nur möglicherweise, sondern tatsächlich die Fläschchen mit dem Pulver und dem Aufdruck wahrnehmen konnten. Allgemeine Spekulationen, wie dies nach Vorstellung der Klägerinnen angesichts der Umstände gemäß (46) bis (48) hätte der Fall sein können oder gar müssen, reichen hierfür nicht aus, vielmehr hätte der Ablauf der Verabreichung des Medikaments an die Teilnehmer der Studien konkret dargelegt und ggf. nachgewiesen werden müssen. Damit werden keine übersteigernden Anforderungen an die Klägerinnen gestellt, denn die entsprechende Kenntnis hätten sie unschwer durch Befragung derjenigen, die an der Durchführung der Studien als medizinisches Personal und/oder Teilnehmer beteiligt waren, erlangen können (vgl. für den ähnlich gelagerten Fall einer Prioritätsübertragung auch BGH, Urteil vom 28. 11.2023, X ZR 83/21, GRUR 2024, 374 Rn. 127 – Sorafenib-Tosylat). Zudem ist – entgegen den Behauptungen der Klägerinnen – in einer ordnungsgemäßen klinischen Einrichtung in der Regel davon auszugehen, dass Patienten die etikettierten Fläschchen weder in Augenschein nehmen noch deren Inhalt analysieren können, weil das zur Herstellung der Injektionslösung erforderliche toxische Medikament ((97) S. 35 Abs. 6.6) üblicherweise in einem für Patienten unzugänglichen Raum aufbewahrt, durch medizinisches Fachpersonal hergestellt und für die Injektion dosiert wird und die im Fläschchen verbliebenen Reste für einen weiteren Patienten verwendet oder ggf. nach besonderen Bestimmungen entsorgt werden ((97), S. 2 Abs. 4.2, S. 9 „Art der Anwendung“). Nach dem Vortrag der Nebenintervenientin ist dieses Standard-Procédere (vgl. dazu auch OLG Düsseldorf, GRUR 2021, 249 Rn. 55-58 – Cinacalcet II) im Falle von Bortezomib sogar noch dahin ergänzt worden, dass gebrauchte, nicht mehr benötigte oder abgelaufene Fläschchen in der klinischen Einrichtung weiter aufbewahrt wurden, um von einem designierten Studienleiter abgeglichen zu werden (vgl. hierzu die Aussagen von C ... [(115) Abs. 7, 9-11 und 14], die Leitlinie für Zytostatika (119) S. 10 sowie die Gutachten (122) Rn. 6-9 und (135) Rn. 4-9). Ist aber bereits eine Kenntniserlangung des Fläschchens nicht

substantiiert nachgewiesen, kommt es auf die Frage einer Analysemöglichkeit durch Dritte nicht mehr an. Die Klägerinnen haben auch nichts dazu vorgetragen, ob eine Analyse der Fläschchen mit nur 2,5 mg Wirkstoff Bortezomib als zur Verfügung stehende Menge überhaupt zuverlässig und ohne weiteres zu gewährleisten gewesen sei. Nach dem Etikett auf dem Fläschchen muss die Substanz gekühlt gelagert werden, es fehlt hingegen jeder Hinweis zur Haltbarkeitsdauer, Oxidations- bzw. Sauerstoffempfindlichkeit, Hydrolyseneigung bzw. Hygroskopie, so dass für die Analyse und Probenvorbereitung eines nur in geringen Mengen vorhandenen Pulvers auch die entsprechenden Rahmenbedingungen fehlen. Hinsichtlich der Dokumente (36) und (70) bis (73) fehlt schon jeder Bezug zu Bortezomib-Analoga oder deren Lyophilisierung.

2. Die Zusammensetzung nach Anspruch 1 beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit. Der Auffassung der Klägerinnen, für den Fachmann liege jedenfalls die Lyophilisierung von Bortezomib in Gegenwart von überschüssigem D-Mannitol ausgehend von Dokument (14) oder – nach der Klägerin zu 1 – auch der Vorbenutzung nahe, wobei der streitpatentgemäße Bortezomib-D-Mannitol-Ester aus der nahegelegten Lyophilisierung resultiere, vermag der Senat nicht zu folgen.

2.1 Wie zur Vorbenutzung gemäß (11) bis (13) bereits ausgeführt, waren, die Existenz der Fläschchen angenommen, die Etiketten der Fläschchen Patienten nicht zugänglich und bilden somit keinen Ausgangspunkt zur Bewertung erfinderischer Tätigkeit. Im Übrigen offenbaren sie nur „PS-341“ und Mannitol, USP, also nicht die Merkmale von Anspruch 1.

2.2 Der wissenschaftliche Artikel (14) der Arbeitsgruppe um die Autorin Wu befasst sich im Rahmen einer Studie zur Präformulierung der Peptidboronsäure Bortezomib für die parenterale Verabreichung mit dem Abbauverhalten von gelöstem Bortezomib ((14) Titel, Abstract). Diese das Interesse des Fachmanns findende Arbeit betrifft, wie das Streitpatent in Absatz [0001], eine Formulierung von Bortezomib und kommt zu dem Schluss, dass Bortezomib in verschiedenen

Lösungsmitteln und bei verschiedenen pH-Werten hydrolytisch auf oxidativem Weg durch Peroxide und möglicherweise durch Sauerstoff unterschiedlich rasch abgebaut wird; bekannte Zusätze, die diesen oxidativen Abbau normalerweise verhindern (EDTA, Ascorbinsäure), hätten den gegenteiligen Effekt ((14) Abstract vorle. Satz und S. 765 li. Sp. 2. Abs.).

Die im Streitpatent formulierte Aufgabe der Bereitstellung einer im Vergleich zu Bortezomib ((3) [0006]) verbesserten – kommerziell nutzbaren – Formulierung lässt offen, ob es sich um eine flüssige oder feste Formulierung handelt und stellt lediglich auf die Haltbarkeit und die gute Freisetzung des Wirkstoffs bei der Applikation ab, soweit man im erläuternden Teil dieser Passage die erfindungsgemäßen Lösungselemente außer Acht lässt.

Insoweit präsentiert das Dokument (14) bereits zwei Flüssigformulierungen von Bortezomib, also der freien Boronsäure, nämlich in Ethanol : Kochsalzlösung 2 : 98 bei pH 2,8 und in Propylenglycol : Ethanol : Wasser 50 : 10 : 40, wobei bei 25°C ein 20%iger Abbau innerhalb von 1 Monat bzw. von 8 Monaten erfolgte ((14) S. 759 li. Sp. Z. 7-15). Diese schon bei Raumtemperatur beachtliche Haltbarkeit des freien Wirkstoffs lenkt den Fachmann in Richtung einer Flüssigformulierung, zumal diese Art der Formulierung generell und vorteilhaft mehr Applikationsmöglichkeiten bietet und leichter herzustellen ist. Feste Formulierungen von Bortezomib oder deren Stabilität sind kein Thema in (14), in der die Festsubstanz aus kommerzieller Quelle bezogen wird ((14) S. 759 Abs. li./re. Sp.). Dokument (14) macht zwar an mehreren Stellen darauf aufmerksam, dass gelöstes Bortezomib oxidativ abgebaut wird, stellt aber keine Alternative zur Flüssigformulierung in Aussicht. Die experimentell belegte Oxidationsempfindlichkeit von gelöstem Bortezomib führt den Fachmann dahin, oxidierende Verbindungen in der Bortezomib-Lösung zu vermeiden oder zu neutralisieren, um die Stabilität der dann ohne weitere Maßnahmen einsatzfertigen Lösung mit einfachen Mitteln, wie Entgasung oder Zusatz anderer Reduktionsmittel bzw. Stabilisatoren, gewährleisten zu können.

Hinsichtlich EDTA und Ascorbinsäure als in den Versuchen eingesetzte Stabilisatoren spricht Dokument (14) sowohl dem Reduktionsmittel Ascorbinsäure als auch den Metallkomplexen von EDTA eine auch oxidative Wirkung zu ((14) S. 764 re. Sp. Z. 15-21 „prooxidant“ und S. 765 Z. 1-5), wonach sich der Fachmann nicht nur auf diese beiden Zusatzstoffe als Stabilisator beschränken wird.

Insbesondere entgeht dem Fachmann nicht die destabilisierende Wirkung von Ascorbinsäure, wenn diese mit Bortezomib in Kontakt gebracht wird. Ascorbinsäure stellt als aliphatisches 1,2-Diol eine streitpatentgemäß von einem Zucker abgeleitete Verbindung dar ((3) [0052]), die zur Esterbildung befähigt ist, und nach dem Vortrag der Klägerin stabilisierend auf Boronsäuren wirken sollte.

Weder erwähnt das Dokument (14) ausdrücklich Ester der angesprochenen Peptid-Boronsäuren noch die Bedeutung der Gefriertrocknung als mögliche Formulierung für Feststoffe. Ohne ihr irgendeine Bedeutung zuzumessen, wird diese Methode in (14) lediglich zur Charakterisierung der durch HPLC aufgetrennten Bortezomib-Abbauprodukte ohne Boronsäuregruppe angewandt ((14) S. 761 re. Sp. Z. 12 und S. 762 li. Sp. Z. 6, 21, 32). Folglich gewann der Fachmann aus dem Dokument (14) nähere Kenntnisse zur Flüssigformulierung von Bortezomib und war im Sinne des bereits angesprochenen BGH-Urteils „Sorafenib-Tosylat“ (a.a.O. Rn. 36 und 40), nicht darauf angewiesen, eigene Studien zur Entwicklung einer Festformulierung anzustellen.

Zu der zwischen den Parteien streitigen Frage, ob die Arbeit (14) dem Fachmann die Aussichtslosigkeit von Stabilisierungsmaßnahmen für Bortezomib in wässriger Lösung vermittele oder eine exemplarische Untersuchung der Abbauege von Bortezomib abseits von einer systematischen Präformulierungsstudie darstelle, lässt sich nur feststellen, dass sich das Dokument (14) zuverlässig weder in die eine noch in die andere Richtung bewerten lässt und lediglich Versuchsergebnisse zum Abbau von Bortezomib dokumentiert und interpretiert. Daher entnimmt ihr der Fachmann nur die für seine Aufgabe notwendigen Befunde, jedoch keine konkreten

Empfehlungen für eine geeignete Formulierung von Bortezomib. Insbesondere ergibt sich für ihn aus der Aussage, dass Bortezomib auch in den stabilsten Lösungen noch immer einem Abbau unterliegt ((14) S. 759 li. Sp. Z. 13 und 14 „still degraded“) aus den angegebenen Gründen jedenfalls keine von den Klägerinnen geltend gemachte Sackgasse hinsichtlich einer Flüssigformulierung von Bortezomib.

3. Eine fehlende erfinderische Tätigkeit lässt sich auch nicht unter Heranziehung des Fachwissens zur Lyophilisierung begründen.

3.1 Nach der höchstrichterlichen Rechtsprechung zur Formulierung eines Proteins, das Peptidbindungen wie Bortezomib aufweist, bilde die Gefriertrocknung auch für den therapeutischen Einsatz in größerem Umfang eine für den jeweiligen Einsatzzweck gebräuchliche Maßnahme, sofern das Präparat für den nicht nur zeitnahen therapeutischen Einsatz verwendet werden soll (BGH, Urteil vom 18. März 2014, X ZR 77/12, GRUR 2014, 758, Rn. 50, 58, 61 – Proteintrennung). Wenngleich die Gefriertrocknung bei Arzneimitteln auf Proteinbasis Standard sein mag (a.a.O. R. 46, 48) und Bortezomib als einfach strukturiertes Dipeptid mit den komplexen Strukturen von Proteinen nicht ohne Weiteres zu vergleichen ist, so dass es auch anderen, von der Beklagten geltend gemachten gängigen Möglichkeiten der Festformulierung wie der Mikronisierung, der Sprühtrocknung oder dem Einfrieren der Lösung zugänglich sein sollte, kann zugunsten der Klägerinnen angenommen werden, dass der Fachmann eine feste, mittels Lyophilisierung gewonnene Formulierung der freien Boronsäure Bortezomib in Erwägung gezogen hätte.

i) Ausgehend hiervon bewerten es die Klägerinnen zwar zutreffend als Lehrbuchwissen des Fachmanns, dass bei der Gefriertrocknung vorteilhaft biologische und pharmazeutische Produkte, die in wässriger Lösung relativ instabil sind, in flüssigem Zustand verarbeitet und in Dosierbehälter abgefüllt werden könnten, wobei von der relativ einfachen Verarbeitung einer Flüssigkeit Gebrauch

gemacht werden kann. Sie können ohne höhere Temperaturen getrocknet werden, wodurch nachteilige thermische Effekte vermieden werden, und im trockenen Zustand gelagert werden, in dem es relativ wenige Stabilitätsprobleme gibt. Darüber hinaus verbessert die Gefriertrocknung neben der Stabilität häufig auch die Löslichkeit der Verbindungen ((22) S. 1565 Abs. li. auf re. Sp. und re. Sp. 2. Abs.). Dass die Gefriertrocknung im Vakuum durchgeführt wird, erkennt der Fachmann hinsichtlich der in (14) aufgezeigten Oxidationsproblematik ebenfalls als vorteilhaft, selbst wenn die weitere Behandlung solcher Substanzen nicht zwingend einen Luftausschluss erfordert. Daneben machen die Klägerinnen zu Recht geltend, dass Mannitol als Füllstoff bei der Lyophilisierung breite Verwendung findet ((23) S. 931 li. Sp. unter „Introduction“; (24) S. 29 unter „Bulking Compounds“; (25) S. 24 re. Sp. le. Abs.; (33) S. 296 Ende 1. Abs.).

ii) Entgegen der Auffassung der Klägerinnen legt eine Kombination von (14) mit der wissenschaftlichen Arbeit (31) die Zusammensetzung nach Anspruch 1 nicht nahe. Zwar kann ihnen im Ansatz insoweit gefolgt werden, dass (31) die parenterale Formulierung des makrozyklischen Antitumorwirkstoffs Aplidin betrifft ((31), Abstract; Fig. 1), Aplidin als Peptidarzneimittel zur Krebsbekämpfung dem demselben technischen Gebiet wie das Streitpatent zuzuordnen ist und Aplidin bereits im Abstract der (31) als schlechtlöslich und in Lösung abbauanfällig beschrieben ist, wonach die Verbindung ähnliche Eigenschaften wie Bortezomib aufweist. Nicht zu bestreiten ist auch, dass den Autoren der Studie eine verbesserte und haltbare Formulierung dieses Wirkstoffs dadurch gelingt, dass Aplidin in Gegenwart von überschüssigem D-Mannitol lyophilisiert wird ((31) S. 193 „Abstract“, S. 196 re. Sp. „Formulation process“, S. 206 „Conclusions“).

Hingegen spricht (31) aber eine Oxidationsanfälligkeit von Aplidin nicht an, sondern nur dessen Licht- und Temperaturempfindlichkeit ((31) S. 193 „Abstract“). Daraus ergibt sich bereits kein konkreter Anhaltspunkt, dass die Lehre aus (31) dem Fachmann hinsichtlich der in (14) geschilderten Oxidationsproblematik von Nutzen sein könnte. Dazu kommt, dass die auf Seite 195 der (31) gezeigte hochkomplexe

Struktur von Aplidin nicht unmittelbar mit Bortezomib vergleichbar ist. Maßgeblich handelt es sich bei Aplidin zudem weder um eine Boronsäure noch um eine organische Säure, sondern erkennbar um eine organische Verbindung mit u.a. einer Alkoholfunktion, die mit einem weiteren Alkohol wie D-Mannitol unter den von den Klägerinnen beschriebenen schonenden Bedingungen der Lyophilisierung ((31) S. 196 re. Sp. „Formulation process“) nicht zu reagieren vermag. Die Auffassung der Klägerinnen, die nicht bestreiten, dass Aplidin keine Boronsäurefunktion aufweist, jedoch meinen, dass dieser funktionellen Gruppe lediglich eine die Löslichkeit verbessernde Funktion zukommt, so dass die Vergleichbarkeit gegeben sei, vernachlässigt, dass die Boronsäuregruppe gegenüber Alkoholen reaktiv ist.

iii) Ein vergleichbares Bild ergibt sich aus der Stellungnahme HW44-4, die wiederum die Fachüblichkeit von D-Mannitol als Hilfsstoff bei der Lyophilisierung von Wirkstoffen bestätigt und für den US-amerikanischen Markt vor dem Prioritätstag des Streitpatents zugelassene Wirkstoffe auflistet, die mit Mannitol als Hilfsstoff lyophilisiert worden waren (HW44-4 S. 2 Tab. 1). Soweit den dort angegebenen Produktnamen im Gutachten von Prof. E ... die jeweiligen hemischen Strukturen zugeordnet sind, ergibt sich, dass vorbekannte Verbindungen, die als Säuren mit Mannitol reagieren könnten, in Form ihrer unreaktiven Natriumsalze eingesetzt wurden (B37 S. 20-21, „Aredia“ als Phosphonsäuresalz und „Flolan“ als Carbonsäuresalz).

Somit belegt das vor dem Anmeldetag dokumentierte Fachwissen zwar die Bedeutung der Lyophilisierung als Formulierungsmöglichkeit für schlechtlösliche Wirkstoffe, allerdings wird dem Fachmann auch bewusst gemacht, dass eine Reaktion des Wirkstoffs mit dem Hilfsstoff Mannitol zu vermeiden ist. Um eine Reaktion der beiden Komponenten zu unterbinden, wird der Fachmann nicht umhinkommen, eine reaktive Säure in Form ihres inerten Salzes oder anderweitig unreaktiv gemacht bei der Lyophilisierung zum Einsatz zu bringen oder aber einen

inerten fachüblichen Hilfsstoff wie Polyvinylpyrrolidon oder Kochsalz als Hilfsstoff bei der Lyophilisierung zu wählen ((24) S. 32 und 33).

3.2 Der Fachmann ist allenfalls dann veranlasst, einen lyophilisierten Ester von Bortezomib im Gemisch mit lyophilisiertem D-Mannitol herzustellen, wenn er sich von einer solchen Zusammensetzung, gestützt durch entsprechende Befunde aus der Literatur, besondere Vorteile erwarten durfte. Von den Parteien unbestritten, ging der Fachmann aufgrund seines Fachwissens von einer Reaktion von Bortezomib mit D-Mannitol zu Estern aus. Allerdings wusste er nicht vorherzusagen, unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang eine Veresterung stattfindet, insbesondere bei der Lyophilisierung; ebenso war ihm nicht bekannt, ob die Umsetzung des bifunktionalen Bortezomibs mit dem hexafunktionalen D-Mannitol zu einem einheitlichen Produkt oder zu hinsichtlich der Zulassung problematischen Produktgemischen führt. Schließlich und vorrangig konnte er keine Voraussage treffen, welche physikalischen und physiologischen Eigenschaften die Reaktionsprodukte im Vergleich zu Bortezomib aufweisen würden. Insbesondere konnte er im Gegensatz zur Auffassung der Klägerinnen nicht beurteilen, ob solche Ester eine zureichend rasche Freisetzungsrates des Wirkstoffs Bortezomib durch Hydrolyse des D-Mannitolesters gewährleisten würden ((3) [0078]).

i) Etwas anderes ergibt sich auch nicht daraus, dass in der genannten Passage [0078] des Streitpatents (3) das Dokument (32) angesprochen ist; auch die Arbeit (14) weist mit Bezugnahme auf (32) und dessen Familienmitglied (34) auf Bortezomib als potenten Wirkstoff zur Inhibierung des 20S Proteasoms hin ((14) S. 758 re. Sp. Z. 3-6 und S. 765 Nr. 4 unter „REFERENCES“). Dokument (32) offenbart den in (14) genannten effizienten niedrigen Zahlenwert K_i von 0,6 nM für die Inhibierung durch Bortezomib ((32) Sp. 51 und 52 Z. 2 zu MG-341) und betrifft die Bereitstellung von neuen Boronsäuren, deren Estern, sowie, entsprechend der Aufgabe des Streitpatents, ihre Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen ((32) Abstract und Anspr. 20-21). Der Fachmann wird darüber informiert, dass sich

Dipeptidboronsäuren und deren Diol ester, ohne dass dabei Probleme beschrieben sind, lyophilisieren lassen ((32) Bsp. 3B, 4B, 13K); er findet aber weder Hinweise zum Lyophilisieren von Bortezomib ((32) Anspr. 18) noch Angaben dazu, ob dieses Vorgehen die Stabilität und Haltbarkeit, insbesondere die Oxidationsempfindlichkeit, der freien Boronsäure oder deren Ester mit den bevorzugten Alkoholen ((32) Anspr. 14) verbessern würde. Im Gegenteil wird er darüber in Kenntnis gesetzt, dass freie Dipeptidboronsäuren eine signifikant effizientere Inhibierung ermöglichen als ihre korrespondierenden (Pinandiol)Ester ((32) Sp. 47 und 48, Tab. 2 Compounds MG-264 und MG-274 mit K_i von 119 nM bzw. 3 nM), was die im Gutachten (49), Seite 3 Punkt III, aufgestellte Theorie als „Prodrugs“ bevorzugter Ester von Boronsäuren nicht stützt. Somit kann Dokument (32) in Kombination mit (14) nicht dahin führen, einen lyophilisierten Bortezomib-D-Mannitolester im Gemisch mit lyophilisiertem D-Mannitol zur Lösung der patentgemäßen Aufgabe in Betracht zu ziehen. Dazu kommt, dass das Dokument an keiner Stelle Mannitol oder D-Mannitol als Vertreter eines geeigneten Diols zur Esterbildung erwähnt, und die bevorzugten Alkohole überwiegend Diole sind ((32) Anspr. 15). An den aus den experimentellen Befunden resultierenden geringen Erfolgserwartungen hinsichtlich der Effizienz von solchen Estern ändert auch nichts, dass Anspruch 18 in (32) Bortezomibsalze und nicht weiter definierte Ester beansprucht, wie es die Klägerinnen als Anregung zu deren Synthese verstanden wissen wollen.

ii) Entsprechendes gilt für die im Gutachten (49) als Dokument A bezeichnete Druckschrift (93), die zu den diskutierten Verbindungen dieselben Angaben liefert ((93) Sp. 5 Z. 19-22, Sp. 39-40 Tab. II Z. 3 und 9, Anspr. 23), oder für die experimentellen Ergebnisse der im Gutachten (49) als Dokument C diskutierten Druckschrift US 5,106,948 A, welche freie Peptidboronsäuren hinsichtlich ihrer inhibierenden Wirkung untersucht, als geeignet bewertet (a.a.O. Sp. 13 Tab. II) und bereits in Anspruch 2 als bevorzugt herausstellt.

iii) Auch aus dem Dokument (36) ergibt sich nichts anderes. Es macht zur Hydrolyse von Boronsäure-Kohlenhydrat-Komplexen einen generellen Mangel an Informationen geltend ((36) S. 50 Pkt. b.) und spricht deren Löslichkeit als problematisch an. Gleichermaßen führt Dokument (89) aus, dass Verbindungen mit Boronsäuregruppe am sekundären aliphatischen Kohlenstoffatom, wie bei Bortezomib der Fall, als schwer hydrolysierbar vorbeschrieben sind ((89) S. 17 2. Abs. Z. 3-5).

iv) Auch die Druckschrift (27) führt nicht in die Richtung der Erfindung. Sie befasst sich mit der Herstellung von salzfreien p-Boronophenylalanin-Addukten mit verbesserter Löslichkeit und verbesserten Lagereigenschaften ((27) S. 1 Z. 4-5 und S. 4 Z. 15-17). Das Ausführungsbeispiel 7 auf Seite 26 der (27) offenbart einen p-Boronophenylalanin-D-Mannit-Komplex, also eine Arylboronsäure im Gegensatz zur patentgemäßen Alkylboronsäure Bortezomib, gewonnen durch Lösen der Komponenten L-p-Boronophenylalanin und Mannitol im alkalischen Medium, Neutralisieren durch Ionenaustausch und Lyophilisation. Die Druckschrift offenbart ab Seite 6, Zeile 19 die entsprechenden gefriergetrockneten Polyol-Produkte und gibt auch die Komplexbildungskonstante mit Mannitol bei pH 7,4 an ((27) S. 14 Z. 4 und Legende zu Tab. 3). Zwar kann, wie die Klägerinnen geltend machen, nach Dokument (27) eine verbesserte Lagerstabilität sowie die erhöhte Löslichkeit bei der Gefriertrocknung zumindest von einfachen Boronsäuren mit Mannitol erreicht werden. Allerdings ergibt sich aus diesem Dokument weder, dass die in der Arbeit (14) angesprochene Oxidationsproblematik von Dipeptidboronsäuren durch die salzfreie Komplexbildung einer Aminosäure mit zusätzlicher Boronsäurefunktion gelöst würde, noch, dass mit den beschriebenen Komplexen die streitpatentgemäß notwendige rasche Hydrolysegeschwindigkeit zu erreichen wäre. Die insoweit auf mehrere Annahmen gestützten Gutachten (49) und (79) können den Mangel einer entsprechenden Offenbarung in Dokument (27) nicht beheben. Schließlich zeigt das Dokument (27) dem Fachmann auch die Bildung von bei Arzneimitteln ungewünschten Substanzgemischen an ((27) S. 16 unter Tab. 4), zu deren

Wirkung er, wie ausgeführt und auch nach den Ergebnissen der (32) zu erwarten, keine Voraussage treffen kann.

v) Nichts Anderes ergibt sich hinsichtlich der mit Dokument (27) vergleichbaren Lehre in Dokument (28). Dort wird angegeben, dass sich ein grobes Verhältnis der freien Boronsäure und ihres Komplexes von 1:1 im Blut einstellen kann ((28) S. 275 ff „Some perspectives on ...“). Dies unterstreicht die bereits aufgezeigten Zweifel zur Wirkung von auch in (28) nicht weiter charakterisierten Komplexen und trägt wiederum zu den Fragen der Oxidationsstabilität nicht bei.

vi) Soweit die Dokumente (27) und (28) bereits die starke pH-Abhängigkeit der Löslichkeit von Boronsäuren und ihrer Ester im Licht ihrer Anwendung unter physiologischen Bedingungen untersuchen, und Druckschrift (27) die nicht triviale Synthese löslicher Komplexe von Boronophenylalanin beschreibt, erlauben auch diese Informationen keine einfache Übertragung der dort erarbeiteten Maßnahmen auf Bortezomib als Dipeptidboronsäure; weitere Literaturangaben weisen den Fachmann auf teilweise notwendige harsche Bedingungen für die Hydrolyse solcher Ester hin, wie den Einsatz von hochreaktivem Natriumperodat ((94), S. 12637 re. Sp. Z. 5 und 6) oder belegen die Gewinnung von Boronsäure-Mannitol-Estern sogar im wässrigen Medium, was die bereits diskutierte teilweise schlechte Löslichkeit solcher Ester untermauert ((71) S. 782 „Experimental“).

3.3 Auch der weitere zum Fachwissen des Fachmanns klägerseitig angeführte Stand der Technik, der in der Verhandlung keine Rolle mehr gespielt hat, geht nicht über die vorstehend dargestellten Informationen hinaus oder lässt nicht diskutierte Aspekte erkennen.

3.4 Im Ergebnis stehen die genannten Befunde aus der Literatur den Behauptungen der Klägerinnen entgegen, dass der Fachmann bei der Veresterung von Bortezomib weder unbekannte Substanzen oder deren Gemische, noch ungeklärte Rückreaktionen oder andere Schwierigkeiten befürchten musste, weil

der Stand der Technik keine Anhaltspunkte im Zusammenhang mit D-Mannitol gebe.

C.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1, § 100 Abs. 2 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 ZPO. Dabei waren die Kostenanteile der Klägerinnen im Verhältnis des jeweiligen Streitwerts in dem gegen jeden von ihnen anhängigen Verletzungsverfahren zur Gesamtsumme aller gegen die Klägerinnen anhängigen Verletzungsstreitwerte anteilig zu quoteln.

D.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift, die auch als elektronisches Dokument 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 nach den hierfür geltenden gesetzlichen Bestimmungen elektronisch signiert sein. Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes (www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schwarz

Münzberg

Werner

Jäger

Freudenreich