



# BUNDESGERICHTSHOF

## IM NAMEN DES VOLKES

### URTEIL

X ZR 59/17

Verkündet am:  
16. April 2019  
Zöller  
Justizangestellte  
als Urkundsbeamtin  
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Nachschlagewerk: ja

BGHZ: nein

BGHR: ja

Fulvestrant

EPÜ Art. 56; PatG § 4

- a) Ob das Beschreiten eines Lösungswegs für den Fachmann naheliegt, kann auch von der damit verbundenen Erfolgserwartung abhängen. Die Anforderungen an eine angemessene Erfolgserwartung lassen sich nicht allgemeingültig formulieren, sondern sind jeweils im Einzelfall unter Berücksichtigung des in Rede stehenden Fachgebiets, der Größe des Anreizes für den Fachmann, des erforderlichen Aufwands für das Beschreiten und Verfolgen eines bestimmten Ansatzes und der gegebenenfalls in Betracht kommenden Alternativen sowie ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile zu bestimmen (Bestätigung von BGH, Urteil vom 19. April 2016 - X ZR 148/11, GRUR 2016, 1027 - Zöliakiediagnoseverfahren; Urteil vom 15. Mai 2012 - X ZR 98/09, GRUR 2012, 803 - Calcipotriol-Monohydrat; Urteil vom 10. September 2009 - Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123 - Escitalopram).
- b) Bei der Entwicklung einer Formulierung für einen Humanarzneimittelwirkstoff ist in der Regel nicht maßgeblich, ob der Fachmann erwarten kann, ein für eine klinische Studie geeignetes Ergebnis zu finden. Eine angemessene Erfolgserwartung kann sich vielmehr schon aus der Möglichkeit ergeben, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Formulierung in einem Tierversuch mit hinreichendem Vorhersagewert für die therapeutische Verwendung beim Menschen zu verifizieren.

BGH, Urteil vom 16. April 2019 - X ZR 59/17 - Bundespatentgericht

ECLI:DE:BGH:2019:160419UXZR59.17.0

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 16. April 2019 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. Meier-Beck, die Richter Gröning und Dr. Grabinski und die Richterinnen Dr. Kober-Dehm und Dr. Marx

für Recht erkannt:

Die Berufung gegen das Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts vom 12. Januar 2017 wird auf Kosten der Beklagten zurückgewiesen.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

- 1 Die Beklagte ist Inhaberin des mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 1 250 138 (Streitpatents), das am 8. Januar 2001 unter Inanspruchnahme der Priorität von zwei britischen Anmeldungen vom 10. Januar 2000 und vom 12. April 2000 angemeldet worden ist und eine Fulvestrant-Formulierung betrifft. Das Streitpatent ist im Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt in geänderter Fassung mit 31 Patentansprüchen aufrechterhalten worden. In dieser Fassung lautet Patentanspruch 1 wie folgt:

"Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the formulation com-

prises fulvestrant in a ricinoleate vehicle, a pharmaceutically acceptable non-aqueous ester solvent, and a pharmaceutically acceptable alcohol, and wherein the formulation is adapted for attaining a therapeutically significant blood plasma fulvestrant concentration for at least 2 weeks."

2 Die Klägerinnen haben geltend gemacht, der Gegenstand des Streitpatents sei nicht patentfähig. Zudem offenbare das Streitpatent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Die Beklagte hat das Streitpatent in der geltenden Fassung und hilfsweise in sechs geänderten Fassungen verteidigt.

3 Das Patentgericht hat das Streitpatent für nichtig erklärt. Hiergegen richtet sich die Berufung der Beklagten, die das Streitpatent weiterhin mit ihren erstinstanzlichen Anträgen verteidigt. Nach Hilfsantrag IV sollen die Patentansprüche 1 und 2 folgende Fassung erhalten:

"1. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung von Brustkrebs mittels intramuskulärer Verabreichung an einen Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, wobei die Formulierung gelöstes Fulvestrant, 10 Gewichtsprozent Ethanol, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 10 Gewichtsprozent Benzylalkohol, bezogen auf das Volumen der Formulierung, 15 Gewichtsprozent Benzylbenzoat, bezogen auf das Volumen der Formulierung, und eine ausreichende Menge an Rizinusöl enthält, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.

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

4 Die Klägerinnen treten dem Rechtsmittel entgegen.

Entscheidungsgründe:

5 Die zulässige Berufung ist unbegründet; das Patentgericht hat den Gegenstand des Streitpatents zutreffend für nicht patentfähig erachtet.

6 I. Das Streitpatent betrifft die Verwendung von  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol oder ICI 182 780 (internationaler Freiname: Fulvestrant) bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung von gut- und bösartigen Erkrankungen der Brust oder des Reproduktionstrakts.

7 1. Nach den Ausführungen in der Streitpatentschrift basiert die Behandlung vieler gut- oder bösartiger Tumore in der Brust oder im Reproduktionstrakt wesentlich auf dem Entzug von Östrogen. Hierfür werde bei Frauen vor der Menopause die Ovarfunktion durch operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen oder durch eine medikamentöse Behandlung unterbunden, während bei Frauen nach der Menopause Aromataseinhibitoren eingesetzt würden (Beschr. Abs. 2). Ein alternativer Ansatz, Östrogen zu entziehen, bestehe darin, Östrogene mit Antiöstrogenen zu antagonisieren, die kompetitiv an Östrogenrezeptoren (ER) anbinden. Herkömmliche nicht-steroidale Antiöstrogene wie Tamoxifen seien indessen aufgrund ihres partiellen Agonismus in ihrer Wirkung eingeschränkt und blockierten die durch Östrogen vermittelte Aktivität der Zellen nicht vollständig (Abs. 3). Dies habe Anlass gegeben, nach neuen Verbindungen zu suchen, die mit hoher Affinität an Östrogenrezeptoren bänden, ohne die reguläre Hormonantwort von Östrogen auszulösen, also "reine" Antiöstrogene mit der Fähigkeit wären, die trophische Wirkung von Östrogen vollständig zu unterbinden. Die ersten Beispiele für solche Verbindungen seien steroidale Analoga von Östradiol mit einer Alkylsulfinylseitenkette in Position  $7\alpha$  gewesen. Unter diesen sei Fulvestrant aufgrund seiner rein antagonistischen Aktivität ge-

genüber Östrogen und seiner im Vergleich zu anderen verfügbaren Antiöstrogenen signifikant höheren antiöstrogenen Potenz von besonderem Interesse.

8 Fulvestrant binde mit einer ähnlichen Affinität an Östrogenrezeptoren wie Östradiol und blockiere die wachstumsstimulierende Wirkung von Östradiol auf humane Brustkrebszellen *in vitro* vollständig. Es könne deshalb gegenüber Tamoxifen möglicherweise eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit bieten. Bei gesunden ausgewachsenen Ratten könne eine maximale Rückbildung des Uterus mit einer Dosis Fulvestrant erreicht werden, die sich weder nachteilig auf die Knochendichte auswirke, noch zu einer erhöhten Gonadotrophinausschüttung führe. Falls dies auch beim Menschen zuträfe, könnten diese Erkenntnisse klinisch außerordentlich bedeutsam sein (Beschr. Abs. 4-9).

9 Nachteilig an Fulvestrant sei indessen, dass es wie andere steroidale Verbindungen bestimmte physikalische Eigenschaften aufweise, die Formulierungen mit diesen Verbindungen erschwerten. Im Vergleich zu anderen steroidal-Verbindungen sei Fulvestrant ein besonders lipophiles Molekül, und seine Löslichkeit in Wasser sei extrem niedrig (Beschr. Abs. 11). Auf dem Markt seien injizierbare steroidale Retard-Formulierungen erhältlich, die unterschiedliche Öle als Lösungsmittel sowie zusätzliche Hilfsstoffe wie Benzylbenzoat, Benzylalkohol und Ethanol verwendeten und eine anhaltende Freisetzung über Zeiträume von ein bis acht Wochen erzielten. In der US-amerikanischen Patentschrift 5 183 814 (NiK43) werde eine Fulvestrantformulierung auf Ölbasis beschrieben, die 50 mg Fulvestrant, 400 mg Benzylalkohol und eine ausreichende Menge an Rizinusöl enthalte, um die Lösung auf ein Volumen von 1 ml zu bringen. Diese Formulierung sei jedoch wegen der hohen Alkoholkonzentration für eine Herstellung im kommerziellen Maßstab zu kompliziert. Wie aus Tabelle 2 der Streitpatentschrift ersichtlich und für steroidale Verbindungen bekannt, sei Fulvestrant in Rizinusöl signifikant besser löslich als in anderen Ölen (Abs. 14-

16). Indessen sei es selbst bei Verwendung von Rizinusöl nicht möglich, Fulvestrant in einem Träger auf Ölbasis allein so zu lösen, dass bei dem für eine intramuskuläre Injektion empfohlenen Volumen von höchstens 5 ml eine ausreichend hohe Konzentration des Wirkstoffs erhalten und eine therapeutisch signifikante Freisetzungsrage erreicht werde (Beschr. Abs. 17-18).

10           2. In der Beschreibung des Streitpatents wird nicht ausdrücklich dargelegt, welches technische Problem das Streitpatent betrifft. Vor dem Hintergrund der Erläuterungen in der Streitpatentschrift zu den physikalischen Eigenschaften von Fulvestrant, der zur Erzielung einer signifikanten therapeutischen Wirkung erforderlichen Konzentration des Wirkstoffs und der Größe eines intramuskulär verabreichbaren Injektionsvolumens kann die Aufgabe des Streitpatents mit dem Patentgericht darin gesehen werden, eine für die Formulierung eines Arzneimittels zur Behandlung von gut- oder bösartigen Tumoren in der Brust oder im Reproduktionstrakt geeignete Verwendung von Fulvestrant zu beschreiben, mit der die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der Formulierung verbessert wird. Entgegen der Auffassung der Beklagten lässt diese Definition nicht außer Acht, dass auch eine Depotwirkung der beanspruchten Fulvestrantformulierung angestrebt wird. Die Depotwirkung ist ein Aspekt der Wirksamkeit der Formulierung und damit in der vom Patentgericht aus den Erläuterungen in der Streitpatentschrift abgeleiteten Definition der Aufgabe enthalten.

11           3. Zur Lösung dieses Problems schlägt das Streitpatent in der geltenden und von der Beklagten mit dem Hauptantrag verteidigten Fassung der Patentansprüche eine Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts vor, deren weitere Bestandteile in Patentanspruch 1 allgemein und ohne Angabe der Mengenverhältnisse genannt werden, während in den Patentanspruch 1 nebengeordneten

Ansprüchen 2, 4, 18, 19, 23 und 24 und in den hilfsweise zur Entscheidung gestellten Anspruchssätzen die angestrebte Fulvestrant-Konzentration sowie die weiteren Bestandteile der Formulierung hinsichtlich Art und Menge näher spezifiziert werden.

12 Aus den Patentansprüchen 1 und 2 des Hilfsantrags IV ergeben sich sämtliche Merkmale der erfindungsgemäßen Verwendung, die im Berufungsverfahren im Mittelpunkt der Diskussion der Parteien stehen. Diese lassen sich danach wie folgt gliedern:

1. Fulvestrant wird bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung von Brustkrebs verwendet.
2. Die Formulierung ist zur intramuskulären Verabreichung bestimmt.
3. Die Formulierung enthält:
  - 3.1 gelöstes Fulvestrant,
  - 3.2 10 Gewichtsprozent Ethanol,
  - 3.3 10 Gewichtsprozent Benzylalkohol und
  - 3.4 15 Gewichtsprozent Benzylbenzoat, jeweils bezogen auf das Volumen der Formulierung,
  - 3.5 und Rizinusöl,
  - 3.6 in einer Menge, die ausreicht, um eine Formulierung mit mindestens  $45 \text{ mgml}^{-1}$  Fulvestrant herzustellen.
4. Die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung beträgt 250 mg.
5. Das Gesamtvolumen der Formulierung beträgt 5 ml.

13 4. Die Beschreibung erläutert, dass die Einführung eines nichtwässrigen, in Rizinusöl löslichen Esterlösungsmittels (bevorzugt Benzylbenzoat) und

eines Alkohols (bevorzugt einer Kombination von Ethanol und [auch als Phenylmethanol bezeichnetem] Benzylalkohol) die Solubilisierung von Fulvestrant erleichtere. Dies sei überraschend, da die Löslichkeit von Fulvestrant in nicht-wässrigen Esterlösungsmitteln signifikant niedriger sei als die Löslichkeit in einem Alkohol und in Rizinusöl (Abs. 19).

14           II.     Das Patentgericht hat seine Entscheidung im Wesentlichen wie folgt begründet:

15           Es könne dahingestellt bleiben, ob der Gegenstand der nebengeordneten Patentansprüche in der geltenden Fassung ausführbar offenbart und neu sei. Denn er beruhe jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit, da er dem Fachmann, einem pharmazeutischen Technologen (Galeniker) mit Hochschulbildung und mehrjähriger praktischer Erfahrung auf dem Gebiet der Formulierung von Steroidverbindungen, der mit einem Mediziner der Fachrichtung Gynäkologie in einem Team zusammenarbeite, durch die Veröffentlichungen von Howell et al. (Pharmacokinetics, pharmacological and anti-tumour effects of the specific anti-oestrogen ICI 182 780 in women with advanced breast cancer, British Journal of Cancer (1996) 74, 300-308, NiK16) und von McLeskey et al. (Tamoxifen-resistant fibroblast growth factor-transfected MCF-7 cells are cross-resistant in vivo to the antioestrogen ICI 182 780 and two aromatase inhibitors, Clin. Cancer Res. 1998, S. 697-711, NiK10) nahegelegt sei.

16           NiK16 berichte über eine erfolgreiche klinische Studie zur Langzeitwirkung und Toxizität von Fulvestrant bei Patientinnen mit Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium und beschreibe hierbei eine Formulierung von Fulvestrant auf der Basis von Rizinusöl, die den an der Studie teilnehmenden Patientinnen einmal im Monat intramuskulär verabreicht worden sei und somit eine Depotwirkung aufweise. Da die Formulierung der verabreichten Fulvestrant-

Injektionslösung in der NiK16 nicht im Detail angegeben sei, habe der Fachmann auf der Suche nach einer geeigneten Formulierung für den Wirkstoff Fulvestrant Veranlassung gehabt, zu recherchieren, ob Formulierungen bekannt sind, die in ihrer Zusammensetzung derjenigen in NiK16 entsprechen, mithin auf Rizinusöl basieren und 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung enthalten. Dabei sei er auf die NiK10 gestoßen, die sich mit Untersuchungen zur Tamoxifen-Resistenz bei der Behandlung von Brustkrebs beschäftige und eine Fulvestrant-Formulierung angebe, die neben Rizinusöl Ethanol, Benzylalkohol und Benzylbenzoat enthalte. Damit umfasse die Fulvestrant-Formulierung der NiK10 sämtliche vom Streitpatent als bevorzugt genannten Komponenten und lege somit in Kombination mit der NiK16 den Gegenstand von Patentanspruch 1 nahe.

17            III. Diese Beurteilung hält der Überprüfung im Berufungsverfahren  
stand.

18            1. Zu Recht hat das Patentgericht bei der Beurteilung der erfinderischen  
Tätigkeit die Entgegenhaltung NiK16 als für den Fachmann plausiblen  
Ausgangspunkt angesehen.

19            a) Die NiK16 berichtet über eine Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und zur Toxizität von Fulvestrant. Für die Studie wurden 19 Patientinnen ausgewählt, die an Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium litten und eine Resistenz gegen Tamoxifen entwickelt hatten. Den Patientinnen wurde Fulvestrant in Form einer Formulierung auf der Basis von Rizinusöl einmal pro Monat in einer Depotinjektion mit einem Volumen von 5 ml intramuskulär injiziert. Die ersten vier Patientinnen erhielten im ersten Monat eine Dosis von 100 mg des Wirkstoffs und, nachdem eine lokale oder systemische Toxizität der verabreichten Dosis ausgeschlossen werden konnte, ab dem zweiten Monat eine Dosis von 250 mg. Den übrigen Patientinnen wurde von Anfang an eine

Dosis von 250 mg Fulvestrant pro Monat verabreicht. Zu den Ergebnissen der Studie ist in der NiK16 ausgeführt, dass Messungen der Konzentration von Fulvestrant ergeben hätten, dass sowohl bei der Dosis von 100 mg als auch bei der Dosis von 250 mg eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffs aus der Depotformulierung über das Verabreichungsintervall von einem Monat erfolgt sei, wobei der Spitzenwert im Schnitt acht bis neun Tage nach der Verabreichung erreicht worden sei, dann wieder abgenommen habe, aber am 28. Tag immer noch über dem angestrebten therapeutischen Schwellenwert gelegen habe. Damit habe die angestrebte, auf der Grundlage von vorangegangenen Tierversuchen und aus einer Phase-I-Studie ermittelte therapeutische Konzentration von Fulvestrant mittels einer einmaligen intramuskulären Injektion über einen Zeitraum von einem Monat aufrechterhalten werden können (NiK16 S. 300 unter "Summary", S. 302 unter "Results - Pharmacokinetics" und S. 305 unter "Discussion"). Nebenwirkungen seien lediglich in nicht nennenswertem Umfang und nur vereinzelt aufgetreten. Bei keiner der Patientinnen sei es dagegen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen gekommen. Insbesondere habe die verabreichte Formulierung nicht zu nächtlichen Schweißausbrüchen und Hitzevallungen geführt. Trotz des relativ großen verabreichten Volumens von 5 ml sei die verwendete Formulierung von den meisten Patientinnen auch an der Injektionsstelle gut vertragen worden (NiK16 S. 300 unter "Summary", S. 303 unter "Side-effects" und S. 305 unter "Discussion"). 13 der 19 Patientinnen (69 %) hätten für eine mittlere Dauer von 25 Monaten auf die Behandlung angesprochen (NiK16 S. 300 unter "Summary", S. 305 unter "Response" und S. 306 unter "Discussion").

20

b) Vor diesem Hintergrund hält die Annahme des Patentgerichts, bei der Suche nach einer geeigneten Formulierung für den Wirkstoff Fulvestrant sei der Fachmann zur Prüfung veranlasst gewesen, ob eine der in NiK16 erwähn-

ten entsprechende Formulierung auf Rizinusölbasis bekannt sei, den Angriffen der Berufung stand.

21           aa) Die Berufung macht geltend, die in der NiK16 offenbarten wenigen Eigenschaften der in der klinischen Studie untersuchten Formulierung von Fulvestrant hätten dem Fachmann keine Grundlage geboten, auf der er zur Lösung der gestellten Aufgabe hätte aufbauen können. Hätte der Fachmann versucht, selbst eine Formulierung auf Rizinusölbasis mit 250 mg Fulvestrant in einem Injektionsvolumen von 5 ml zu entwickeln, hätte er wiederum nicht annehmen können, dass diese die Eigenschaften der in der NiK16 beschriebenen Formulierung aufweise. Das Streitpatent und die Veröffentlichung von Riffkin et al. (Castor Oil as a Vehicle für Parenteral Administration of Steroid Hormones, Journal of Pharmaceutical Sciences 1964, S. 891, NiK19) zeigten, dass die Verträglichkeit der Formulierung stark von der genauen Zusammensetzung abhängige. Die Begleitsubstanzen der Formulierung offenbare die NiK16 indessen nicht. Außerdem würden in der NiK16 nicht unerhebliche Nebenwirkungen geschildert, und die Autoren der Schrift gingen selbst davon aus, dass die berichteten Ergebnisse lediglich als vorläufig zu bewerten und noch weitere Studien erforderlich seien.

22           In teilweiser Übereinstimmung hiermit hat die Technische Beschwerdekammer 3.3.01 des Europäischen Patentamts in ihrer Entscheidung vom 24. Januar 2019 (T 1680/17, HE52) angenommen, dem Fachmann wäre bewusst gewesen, dass die in der - dort als D4 bezeichneten - NiK16 berichtete gute lokale Verträglichkeit an der Injektionsstelle nicht für jede beliebige Fulvestrantformulierung auf Rizinusölbasis zu erwarten sei. Er entnehme der Literatur (NiK19) deutliche Hinweise auf mit spezifischen Formulierungen verbundene Nebenwirkungen, und es gebe keinen Grund zu der Annahme, dass die Wirksamkeit der Behandlung nicht in ähnlicher Weise mit der Formulierung verbun-

den sei (S. 27 zu 5.2.3). Dies habe direkte Auswirkungen auf die korrekte Formulierung der Aufgabe (S. 28 zu 5.2.4), die in der Bereitstellung eines Vehikels auf Rizinusölbasis für eine Fulvestrantzusammensetzung bestehe, die die Brustkrebsbehandlung durch intramuskuläre Injektion ermögliche (S. 30 zu 5.3.3). Es sei daher u.a. zu prüfen, ob der Fachmann in Erwartung einer Lösung des technischen Problems zu der erfindungsgemäßen Formulierung gelangt wäre (S. 31 zu 5.5). Hierzu betrachtet die Beschwerdekammer zum einen das Fachwissen zu Steroidformulierungen auf Rizinusölbasis, zum anderen wegen der dort erwähnten konkreten Fulvestrantformulierung die - als D1 bezeichnete - Entgegenhaltung NiK10. Die nicht speziell mit einer Fulvestrantformulierung auf Rizinusölbasis befassten Entgegenhaltungen enthielten, so führt die Beschwerdekammer aus, keine Angaben, denen der Fachmann habe entnehmen können, wie das Problem der anerkannt schwierigen Formulierung von Fulvestrant zu lösen sei. Die in der NiK10 erwähnte - erfindungsgemäße - Formulierung hätte der Fachmann verwendet, wenn er damit eine vernünftige Erfolgserwartung verbunden hätte (S. 36 zu 5.5.4). Dies sei nicht der Fall, da der Gegenstand der Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung liege und auf therapeutische Anwendungen - auch die NiK16 - nur in diesem Kontext verwiesen werde. Eine Formulierung in der Grundlagenforschung sei auf eine hohe Konzentration an der gewünschten Wirkstelle gerichtet und erfordere keine Überlegungen zur pharmakologisch geeigneten Konzentration, zur Sicherheit und zur Verträglichkeit. Anders als handelsübliche Steroidformulierungen zur parenteralen Verabreichung enthalte die Formulierung der NiK10 zusätzlich zum Basisöl drei Cosolventien. Der Fachmann hätte daher Vorbehalte gegen die Verwendung der Formulierung in einem klinischen Kontext gehabt und Bedenken getragen, eine Formulierung mit einer Kombination aus einer ungewöhnlich hohen Anzahl von Hilfsstoffen in ungewöhnlichen Konzentrationen in einer klinischen Studie zu verwenden (S. 36-41 zu 5.5.5 und 5.5.6).

23 Ähnliche Erwägungen liegen schließlich der Entscheidung des Gerichtshofs Den Haag vom 27. November 2018 (200.237.828/01, HE47) und dem Fachrichtervotum des schweizerischen Bundespatentgerichts vom 23. November 2018 (O2018\_009, HE49) zugrunde, die wie die Beschwerdekammer zu dem Ergebnis gelangen, der Gegenstand des Streitpatents habe daher nicht nahegelegen, und ähnliche Erwägungen werden in der Erklärung von Dr. S. McLeskey (HE1) und von der Parteigutachterin der Beklagten Dr. K. S. (HE5, HE6 und HE45) angestellt.

24 bb) Dem kann der Senat nicht beitreten.

25 (1) Die von der Berufung angeführten Vorbehalte gegen den sich aus der NiK16 ergebenden - starken - Anreiz zur Aufklärung der in der klinischen Studie verwendeten Formulierung greifen nicht durch und werden zu Recht auch von den genannten Entscheidungen, dem Fachrichtervotum des schweizerischen Bundespatentgerichts und den gutachterlichen Stellungnahmen nicht geteilt.

26 Die Schrift offenbart eine Formulierung mit dem für die Behandlung von Brustkrebs bereits bekannten Wirkstoff Fulvestrant und mit Rizinusöl als Trägersubstanz, das zum Prioritätszeitpunkt - wie auch die Streitpatentschrift erläutert - als das am besten geeignete Lösungsmittel auf Ölbasis für Fulvestrant bekannt war. Ferner wurde in der Studie die Formulierung mit dem für eine intramuskuläre Verabreichung empfohlenen Injektionsvolumen von 5 ml verabreicht und eine Depotwirkung über einen Monat erreicht. Dies deutet auf ein Potential der verwendeten Formulierung hin, das - wie das Patentgericht zu Recht angenommen hat - dem Fachmann Anlass gab, nach einer Formulierung

für Fulvestrant zu suchen, die die gleiche Konzentration aufweist wie die in der NiK16 verwendete Formulierung.

27           Ohne Erfolg macht die Berufung geltend, der Fachmann hätte diesen Ansatz nicht weiterverfolgt, weil in der NiK16 nicht unerhebliche Nebenwirkungen geschildert würden, die Studie angesichts der geringen Zahl der teilnehmenden Patientinnen nicht repräsentativ sei und auch die Autoren der NiK16 selbst noch weitere Studien zur Bestätigung der Ansprechquote und der langfristigen Auswirkungen für erforderlich hielten. Es trifft bereits nicht zu, dass die Studie der NiK16 erhebliche und unerwünschte Nebenwirkungen von Fulvestrant offenbart. Wie die Klägerinnen zutreffend ausführen, sind die in der NiK16 geschilderten Nebenwirkungen wie vorübergehender Scheidenausfluss oder zeitweise Veränderung des Körpergeruchs oder fettige Haare im Vergleich zu der Schwere der zu behandelnden Krankheit zu sehen und daher in der NiK16 als nur gering eingestuft, so dass nicht angenommen werden kann, der Fachmann sei hierdurch abgehalten worden, die Entwicklung einer Fulvestrantformulierung ausgehend von der NiK16 weiterzuverfolgen. Es ist vielmehr umgekehrt davon auszugehen, dass die NiK16 dem Fachmann vor allem deshalb als Ausgangspunkt interessant erschien, weil die geschilderte Studie ergeben hat, dass die mit einer Behandlung mit Tamoxifen typischerweise einhergehenden starken Beeinträchtigungen wie Schweißausbrüche und Hitzewallungen bei der Anwendung von Fulvestrant nicht auftreten. Ebenso wenig konnte die Zahl der für die Studie untersuchten Patientinnen und die Ansprechquote von 69 % den Fachmann davon abgehalten haben, die Anregungen aus der NiK16 aufzugreifen. Der Fachmann hatte mithin keinen Anlass, in Zweifel zu ziehen, dass die Autoren der Studie, wie es in der Zusammenfassung heißt, mit Fulvestrant bei Verabreichung in Form monatlicher Depotinjektionen mit der beschriebenen Konzentration ein aktives "Second-line-Antiöstrogen" ohne erkennbare negative Auswirkungen auf Leber, Gehirn oder Geschlechtstrakt aufgezeigt haben, des-

sen weitere Untersuchung an Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs verlohnte.

28 Unerheblich ist insbesondere auch, dass die Autoren der NiK16 weitere Untersuchungen für erforderlich halten. Denn der Bericht über die klinische Studie geht insoweit über die Offenbarung des Streitpatents deutlich hinaus. Die Beschreibung beschränkt sich im experimentellen Teil auf Untersuchungen der Löslichkeit von Fulvestrant in unterschiedlichen Lösungsmitteln sowie in Gemischen dieser Mittel und beschreibt die Wirksamkeit der beanspruchten Formulierung lediglich anhand von Ergebnissen aus Versuchen mit acht Kaninchen (Beschr. Abs. 47 f.). Dies entspricht dem in der allgemeinen Beschreibung erläuterten Anliegen, eine geeignete Formulierung für das als potenter Wirkstoff bekannte, aber schwer zu formulierende Fulvestrant zu finden, die, wie das Streitpatent erläutert (Beschr. Abs. 9), klinisch hochrelevant sei könnte, ließen sich denn die Ergebnisse aus dem Tierversuch auf den Menschen übertragen. Da das Streitpatent diese Frage offenlässt und nach seiner empirischen Basis offenlassen muss, können jedoch an den Stand der Technik insoweit keine anderen Anforderungen gestellt werden.

29 (2) Vor diesem Hintergrund teilt der Senat nicht die Annahme der Technischen Beschwerdekammer, dass schon deshalb eine erfinderische Tätigkeit zu bejahen sei, weil der Fachmann nach dem Stand der Technik nicht die Erwartung haben konnte, eine Fulvestrantformulierung aufzufinden, die für eine therapeutische Anwendung beim Menschen geeignet sein könnte.

30 (a) Die Beschwerdekammer hat gemeint, der Fachmann habe Bedenken haben müssen, die ungewöhnliche Formulierung der NiK10 in einer klinischen Studie zu verwenden. Auch wenn dies zutreffen mag, kommt es hierauf nicht an.

- 31 (b) Die Anforderungen an die Erfolgserwartung lassen sich nicht allgemeingültig formulieren, sondern sind jeweils im Einzelfall unter Berücksichtigung des in Rede stehenden Fachgebiets, der Größe des Anreizes für den Fachmann, des erforderlichen Aufwands für das Beschreiten und Verfolgen eines bestimmten Ansatzes und der gegebenenfalls in Betracht kommenden Alternativen sowie ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile zu bestimmen (BGH, Urteil vom 19. April 2016 - X ZR 148/11, GRUR 2016, 1027 Rn. 22 - Zöliakiediagnoseverfahren; Urteil vom 15. Mai 2012 - X ZR 98/09, GRUR 2012, 803 Rn. 46 - Calcipotriol-Monohydrat; Urteil vom 10. September 2009 - Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123 Rn. 38 ff. - Escitalopram).
- 32 Dem Fachmann war bekannt, dass er eine auf welchem Wege auch immer aufgefundene Fulvestrantformulierung in keinem Fall sogleich in einer klinischen Studie verwenden konnte, wenn sie nicht schon in einer solchen Studie verwendet worden war. Vielmehr war er gehalten, im Tierversuch zu testen, ob die Formulierung wirksam und verträglich war. An dem hierfür erforderlichen Aufwand haben sich die Anforderungen an die angemessene Erfolgserwartung auszurichten. Dass die therapeutische Verwendbarkeit beim Menschen und die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Verwendung dabei offenbleiben muss, liegt bei der Entwicklung einer Formulierung für einen Arzneimittelwirkstoff in der Natur der Sache.
- 33 (3) In Anbetracht dessen begründete der Umstand, dass eine - hinsichtlich der eingesetzten Lösungsmittel nicht näher beschriebene - Fulvestrantformulierung auf Rizinusölbasis in der NiK16 erfolgreich klinisch getestet worden war, einen starken Anreiz für den Fachmann, nach einer Lösungsmittelzusammensetzung zu suchen, bei der sich die in der NiK16 berichtete Wirksamkeit und Verträglichkeit jedenfalls zunächst im Tierversuch verifizieren ließ.

34                    2. Danach hat das Patentgericht auch zu Recht angenommen, dass der  
Fachmann Anlass hatte, die in NiK10 offenbarte rizinusölbasierte Fulvestrant-  
formulierung für entsprechende Tests heranzuziehen.

35                    a) NiK10 beschreibt neben einer Fulvestrantformulierung auf der Basis  
von Erdnussöl auch eine Fulvestrantformulierung auf der Basis von Rizinusöl  
mit einer Wirkstoffkonzentration von 50 mg/ml, die 10 % Ethanol, 15 % Benzyl-  
benzoat sowie 10 % Benzylalkohol enthält (NiK10 S. 698 re. Sp., vorletzter Ab-  
satz). Diese Formulierung wurde von den Autoren, wie sie berichten, von Z.  
P.

für die in der NiK10 geschilderten Tests zur Verfügung gestellt, mit  
denen untersucht werden sollte, ob die nach einer zunächst erfolgreichen Be-  
handlung von Brustkrebs mit dem Standardmittel Tamoxifen beobachtete Ent-  
wicklung einer Resistenz gegen diesen Wirkstoff darauf beruht, dass die durch  
den Fibroblastenwachstumsfaktor(FGF)-Rezeptor vermittelten zellulären Effekte  
unabhängig von der Aktivierung der Östrogenrezeptoren eintreten (NiK10  
S. 697 "Abstract"). Dazu war es erforderlich, jeglichen Einfluss von Östrogenen  
auf das Wachstum von Krebszellen auszuschließen. Zu diesem Zweck wurden  
Mäusen gegen Tamoxifen resistente, FGF exprimierende menschliche MCF-7-  
Brustkrebszellen implantiert, nachdem ihnen zuvor die Eierstöcke entfernt wor-  
den waren, um die Aktivierung von Östrogenrezeptoren durch körpereigenes  
Östrogen zu verhindern. Da auch ovariectomierte Mäuse noch geringe Mengen  
an Östrogen produzieren, sollte ferner eine mögliche Stimulierung des Tumor-  
wachstums durch diese Östrogene unterbunden werden. Dazu wurde den Ver-  
suchstieren eine der beiden in der NiK10 beschriebenen Fulvestrant-  
formulierungen mit einem Volumen von 1 ml einmal in der Woche subkutan inji-  
ziert (NiK10 S. 698 "Materials and Methods"). Die Experimente ergaben, dass  
Fulvestrant das östrogenunabhängige Tumorwachstum nicht hemmt und folg-  
lich über den Fibroblastenwachstumsfaktor(FGF)-Rezeptor ein alternatives, von

der Aktivierung der Östrogenrezeptoren unabhängiges Wachstumssignal vermittelt wird, das auf die Behandlung mit Antiöstrogenen wie Tamoxifen oder Fulvestrant nicht anspricht (S. 700 "Results").

36           b) Entgegen der Auffassung der Berufung scheidet eine Berücksichtigung der NiK10 nicht schon deshalb aus, weil der Fachmann die NiK10 bei einer Recherche nicht aufgefunden hätte. Der Versuchsbericht ist im März 1998 und damit fast zwei Jahre vor dem Prioritätszeitpunkt in einer einschlägigen Fachzeitschrift ("Clinical Cancer Research") erschienen. Er gehört damit, wie auch die Technische Beschwerdekammer, das Haager Berufungsgericht und das Fachrichtervotum angenommen haben, ohne weiteres zum relevanten Stand der Technik. Dass die NiK10 vor dem Prioritätszeitpunkt noch nicht in einer im Volltext elektronisch über das Internet recherchierbaren Form vorgelegen haben mag, ist aus Rechtsgründen ohne Belang.

37           c) Der Fachmann hatte, anders als die Beklagte geltend macht, auch keinen Grund, die NiK10 deshalb außer Acht zu lassen, weil die berichteten Versuche nicht dazu dienten, die Wirksamkeit von Fulvestrant bei der Behandlung eines an Brustkrebs erkrankten Menschen zu untersuchen, sondern die Fulvestrantformulierung vielmehr lediglich als Instrument eingesetzt wurde, um eine mögliche Ursache für die Resistenz mancher Brustkrebspatientinnen gegen das Standardbehandlungsmittel Tamoxifen zu ermitteln. Die NiK10 zeigte dem Fachmann, wie sogleich noch näher zu erläutern, dass mit der dort beschriebenen Fulvestrantformulierung auf Rizinusölbasis jedenfalls die Produktion von Östrogen unterbunden werden konnte, was, wie auch die Streitpatentschrift erläutert, schon im Prioritätszeitpunkt für die Behandlung von Krebserkrankungen der Brust und des Reproduktionstrakts als wesentlich angesehen wurde.

38 d) Entgegen der Auffassung der Beklagten konnte der Fachmann mit der Heranziehung der beschriebenen Fulvestrantformulierung auch eine angemessene Erfolgserwartung verbinden.

39 aa) Sie war, wie ausgeführt, nicht auf die Eignung für eine klinische Studie, sondern (zunächst) darauf gerichtet, wie bei dem im Streitpatent beschriebenen Kaninchentest im Tierversuch die angenommene Wirksamkeit und Verträglichkeit zu verifizieren.

40 bb) Zwar zeigt die Versuchsanordnung der NiK10, dass Fulvestrant ein östrogenunabhängiges, d.h. nicht durch Östrogen stimuliertes Tumorwachstum nicht hemmt und insofern in der Tat für die Behandlung derartiger Tumore nicht geeignet ist. Indessen bestätigt die NiK10 die Wirksamkeit von Fulvestrant bei der Behandlung östrogenabhängiger Tumore unter Bezugnahme auf die Studie der NiK16 (NiK10 S. 698 li. Sp. Z. 5 und Fußnote 19). Außerdem belegen die Autoren der NiK10 die antiöstrogene Wirkung von Fulvestrant mit einem Kontrollexperiment, das sie durchgeführt haben, nachdem sich erwiesen hatte, dass Fulvestrant gegenüber östrogenunabhängigen Tumoren keine Wirkung gezeigt hatte. Mit dem Experiment sollte überprüft werden, ob Fulvestrant dennoch in Bezug auf endogene Östrogene aktiv war und deren Wirkung auf den Uterus verhinderte. Dabei wurde gesunden fortpflanzungsfähigen Mäusen zwei Wochen lang die gleiche Dosis Fulvestrant wie den mit Krebszellen infizierten Mäusen injiziert. Da der Uterus dieser Mäuse zum Ende des Versuchs weniger wog als bei unbehandelten Mäusen und keine endometriale Drüsenstruktur aufwies (NiK10 S. 701/702), war belegt, dass Fulvestrant als Antiöstrogen wirksam geblieben war. Die Gewichtsbestimmung des Uterus ist eine Standardmethode zur Bewertung der Wirkung von Östrogenen und Antiöstrogenen, auf die auch das Streitpatent in Absatz 9 der Beschreibung Bezug nimmt (vgl. Gutachten Prof.

Dr. A. B. [NiK30], S. 4 unten/5 oben). Der Fachmann konnte danach davon ausgehen, dass Fulvestrant in der in den Versuchen der NiK10 verabreichten Formulierung als Antiöstrogen wirkt und daher grundsätzlich - wie ihm bereits aus der NiK16 bekannt war - zur Behandlung eines östrogenabhängigen Tumorwachstums geeignet war. Der Einwand der Beklagten, aus der NiK10 gehe nicht hervor, ob der Uterustest mit der erdnussölbasierten oder mit der rizinusölbasierten Fulvestrantformulierung durchgeführt worden sei, so dass der Fachmann keine Schlüsse in Bezug auf die Wirkung einer rizinusölbasierten Fulvestrantformulierung ziehen können, greift nicht durch. Nachdem es sich bei dem Uterustest um ein Kontrollexperiment handelte, war mangels gegenteiliger Hinweise anzunehmen, dass hierbei dieselben Formulierungen wie in den Ausgangsexperimenten benutzt worden sind und insbesondere auch die rizinusölbasierte Formulierung auf ihre antiöstrogene Wirkung getestet worden ist.

41 cc) Entgegen der Auffassung der Beklagten hätte der Fachmann die NiK10 auch nicht deshalb außer Acht gelassen, weil die dortigen Ergebnisse allein auf Versuchen an Mäusen und der subkutanen Verabreichung basierten und er deshalb nicht erwartet hätte, dass sich die in NiK10 beschriebene Formulierung auch für die Anwendung beim Menschen eignen und in der in den Tierversuchen verabreichten Dosierung bei einer Verabreichung in der in der NiK16 beschriebenen Weise (intramuskulär statt subkutan) und den dort genannten Intervallen (einmal im Monat) beim Menschen eine antiöstrogene Wirkung entfalten und sich als verträglich erweisen werde.

42 (1) Die für eine Behandlung von Brustkrebs erforderliche Dosis und Wirkstoffkonzentration war dem Fachmann bereits aus der NiK16 bekannt.

43

(2) Die in der NiK10 offenbarte rizinusölbasierte Fulvestrantformulierung enthält mit Benzylbenzoat, Benzylalkohol und Ethanol die Bestandteile, die dem Fachmann auch von intramuskulär verabreichbaren Steroidformulierungen bekannt sind (vgl. Gutachen I. , Anhang A, S. 1, HE36). Vor diesem Hintergrund hatte der Fachmann keinen Anlass, die Formulierung aus der NiK10 nicht in Betracht zu ziehen, weil diese subkutan verabreicht worden war. Außerdem gehörte es zum allgemeinen Fachwissen, dass für die intramuskuläre Injektion die gleichen Kautelen gelten wie für die subkutane Injektion und dass in Bezug auf die Resorptionsverhältnisse zwischen den beiden Verabreichungsarten keine prinzipiellen Unterschiede bestehen (Karzel/Liedtke, Allgemeine Pharmakologie, 1977, Kapitel 5.5., NiK36). Die Parteigutachterin der Beklagten geht ebenfalls davon aus, dass bei der Entwicklung einer Formulierung der Untersuchung der Pharmakokinetik in einem geeigneten Tiermodell (normalerweise Maus oder Ratte) die Überprüfung der ersten Tierexperimente "an einem 'menschennäheren' Versuchstier (z.B. Kaninchen, wenn z.B. eine intramuskuläre Verabreichung beabsichtigt wird)" folgt (vgl. Parteigutachten Dr. K. S. , HE6, S. 4).

Dies setzt aber voraus, dass der Wirkung der subkutanen Verabreichung bei Mäusen oder Ratten ein Prädiktionwert für die Wirkung der - insbesondere bei lipophilen Depotpräparaten grundsätzlich bevorzugten (vgl. Parteigutachten Prof. Dr. C.-M. L. , NiK27, Rn. 21) - intramuskulären Verabreichung bei Kaninchen zugesprochen wird (ebenso wie dieser für die Wirkung der intramuskulären Verabreichung beim Menschen). Davon geht auch das Fachrichtervotum für das schweizerische Bundespatentgericht aus (HE49, S. 12 f.). Bestätigt wird dies durch die LASA Good Practice Guidelines, wonach bei kleinen Labortieren die subkutane Verabreichung empfohlen wird und guter fachlicher Praxis entspricht, weil die intramuskuläre Injektion hier wegen des Fehlens großer Muskeln schwierig sein kann (NiK21 unter C).

44 (3) Die unterschiedlichen Verabreichungsintervalle in der NiK16 (einmal pro Monat) und in der NiK10 (einmal in der Woche) konnten den Fachmann ebenfalls nicht zu der Annahme veranlassen, die Fulvestrantformulierung der NiK10 sei für die in NiK16 beschriebene Anwendung ungeeignet. Aus der NiK16 war ihm bekannt, dass eine Wirkstoffkonzentration von 50 mg/ml mit Rizinusöl als Trägersubstanz eine einen Monat anhaltende Depotwirkung hat. Er konnte daher davon ausgehen, dass entscheidend für die Langzeitwirkung die Wirkstoffkonzentration und die Art der Trägersubstanz sind, zumal dem Fachmann auch aus anderen Veröffentlichungen bekannt war, dass Steroidhormone in Öl-Lösungen, insbesondere in Rizinusöl, über eine längere Wirkung verfügen (vgl. NiK19 S. 891 re. Sp. übergreifender Absatz bis S. 892 li. Sp.). Da diese Faktoren in der NiK16 und der NiK10 identisch sind, bot das kürzere Verabreichungsintervall in der NiK10 keinen Grund, die in NiK10 offenbarte Formulierung für die Zwecke der NiK16 nicht in Betracht zu ziehen.

45 (4) Auch soweit die Beklagte geltend macht, der Fachmann hätte die Fulvestrantformulierung aus der NiK10 schon wegen des Anteils von Benzylalkohol von 10 % nicht in seine Überlegungen einbezogen, weil beispielsweise aus der Veröffentlichung NiK19 bekannt gewesen sei, dass eine Erhöhung der Konzentration von Benzylalkohol von 2 auf 5 % zu einer signifikanten Erhöhung von lokalen Reizungen führe, kann dem nicht beigetreten werden.

46 Der Fachmann konnte der NiK19 entnehmen, dass auch bei einer Lösung von Steroiden in Rizinusöl weitere Hilfsmittel nötig sind, um die höheren Konzentrationen aufzulösen, die für therapeutische Behandlungen erforderlich sind. In diesem Zusammenhang nennt die NiK19 Benzylalkohol und Benzylbenzoat, denen die Autoren der NiK19 neben der Verbesserung der Löslichkeit den weiteren Vorteil zuschreiben, dass sie das Injizieren der Formulierung erleichtern (NiK19 S. 893/894). Es bestand danach kein Anlass, die in NiK10 of-

fenbarte Formulierung von vorneherein als ungeeignet anzusehen, zumal angesichts der Schwere der zu behandelnden Erkrankung Irritationen an der Injektionsstelle von sekundärer Bedeutung sind. Auch dies sieht das Fachrichtervotum für das schweizerische Bundespatentgericht ebenso (HE49, S. 13).

47            Entsprechendes gilt für die von der Technischen Beschwerdekammer angeführte ungewöhnliche Kombination von drei Cosolventien. Vielmehr gab die auch im Streitpatent angeführte bekannte Schwierigkeit der Solubilisierung von Fulvestrant dem Fachmann umgekehrt Anlass zur Prüfung, ob nicht gerade in dieser auf den ersten Blick ungewöhnlichen Kombination von Cosolventien der Schlüssel zur Formulierung einer wirksamen und verträglichen Fulvestrantzusammensetzung auf Rizinusölbasis liegen könnte, wie sie in der NiK16 erfolgreich in einer klinischen Studie verwendet worden war.

48            (5) Schließlich konnte auch der Umstand, dass in der NiK10 nicht angegeben ist, ob es sich bei den Prozentangaben um Gewichtsprozent oder Volumenprozent handelt, den Fachmann davon abhalten, die offenbarte Formulierung in Betracht zu ziehen; insoweit kann auf die zutreffenden Ausführungen im angefochtenen Urteil sowie auf das Fachrichtervotum für das schweizerische Bundespatentgericht (HE49, S. 14) Bezug genommen werden.

49            3. Vor diesem Hintergrund war dem Fachmann der Gegenstand des Streitpatents sowohl in der mit dem Hauptantrag verteidigten, geltenden Fassung als auch in den mit den Hilfsanträgen Ia und Ib sowie II bis IV verteidigten Fassungen durch die Entgegenhaltungen NiK16 und NiK10 nahegelegt.

50            4. Für den Gegenstand von Patentanspruch 1 in der mit Hilfsantrag V verteidigten Fassung, in der die Merkmale der Hilfsanträge Ia und IIb kombiniert sind und als weiteres Merkmal hinzugefügt ist, dass die Formulierung zur Erzielung einer mindestens zwei Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten

Fulvestrantkonzentration im Blutplasma von mindestens  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  hergerichtet ist, gilt nichts Anderes. Die NiK16 gibt als maximale Werte für die Blutplasmakonzentration an Fulvestrant  $10,5$  bis  $12,8 \text{ ngml}^{-1}$  und als minimale Werte einen Monat nach der Applikation  $3,1$  bis  $5,6 \text{ ngml}^{-1}$  an. Wie oben dargelegt, hatte der Fachmann ausgehend von NiK16 Anlass, die in NiK10 offenbarte rizinusölbasierte Fulvestrantformulierung weiter zu untersuchen und für Tests heranzuziehen. Damit erreichte er auch eine Blutplasmakonzentration, die in dem in NiK16 offenbarten Bereich liegt, in den auch die beanspruchte Untergrenze von  $8,5 \text{ ngml}^{-1}$  fällt. Der Fachmann konnte daher auf der Grundlage der NiK16 und der NiK10 ohne erfinderisches Zutun zum Gegenstand von Patentanspruch 1 in der mit Hilfsantrag V verteidigten Fassung gelangen.

51 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG und § 97 Abs. 1 ZPO.

Meier-Beck

Gröning

Grabinski

Kober-Dehm

Richterin am Bundesgerichtshof  
Dr. Marx kann infolge Urlaubs-  
abwesenheit nicht unterschreiben.

Meier-Beck

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 12.01.2017 - 3 Ni 17/15 (EP) verbunden mit 3 Ni 18/15 (EP) -