



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

An Verkündungsstatt
zugestellt am

3 Ni 49/02 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 668 782
(DE 693 30 137)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 27. April 2004 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dipl.-Ing. Hellebrand sowie der Richter Dipl.-Chem. Dr. Wagner, Brandt, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig und des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster

für Recht erkannt:

Das europäische Patent 0 668 782 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.

Die Beklagten tragen die Kosten des Rechtsstreits.

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

Tatbestand

Die Beklagten 1 und 2 sind eingetragene Inhaberinnen des am 10. August 1993 unter Inanspruchnahme der Priorität der amerikanischen Patentanmeldung 965 671 vom 21. Oktober 1992 beim Europäischen Patentamt angemeldeten und am 11. April 2001 in der Verfahrenssprache Englisch erteilten europäischen Patentes EP 0 668 782 B1 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 693 30 137 geführt wird. Das Streitpatent betrifft in der erteilten Fassung "Die Kombination von antineoplastischen Mitteln und Antisense-Oligonukleotiden bei der Behandlung von Krebs" und umfasst für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland 29 Patentansprüche, von denen die jeweils unabhängigen Patentansprüche 1, 16, 20, 21, 22, 27 und 28 wie folgt lauten:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend:

- (a) wenigstens ein Oligonukleotid, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist;
- (b) wenigstens ein antineoplastisches chemotherapeutisches Mittel mit Ausnahme eines Antisense-Oligonukleotids.

16. Zusammensetzung enthaltend:

- (a) wenigstens ein Oligonukleotid, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist; und

- (b) wenigstens ein antineoplastisches chemotherapeutisches Mittel mit Ausnahme eines Antisense-Oligonukleotides;

zur medizinischen Verwendung.

20. Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend

- (a) wenigstens ein Oligonukleotid, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist; und

- (b) wenigstens ein antineoplastisches chemotherapeutisches Mittel mit Ausnahme von einem Antisense-Oligonukleotid;

bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

21. Verwendung eines Oligonukleotides, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist, bei der Herstellung eines Arzneimittels zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Verwendung mit wenigstens einem antineoplastischen chemotherapeutischen Mittel mit Ausnahme eines Antisense-Oligonukleotides bei der Behandlung von Krebs.

22. Verwendung eines antineoplastischen chemotherapeutischen Mittels mit Unterschied eines Antisense-Oligonukleotides bei der Herstellung eines Arzneimittels zur gleichzeitigen oder nacheinander erfolgenden Verwendung mit wenigstens einem Oligonukleotid, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist, bei der Behandlung von Krebs.

27. Verfahren zur Reinigung des Knochenmarks von neoplastischen Zellen, umfassend:

die Behandlung von Knochenmarkszellen, die von einem mit einer neoplastischen Krankheit befallenen Individuum aspiriert wurden, mit einer wirksamen Menge von

(a) wenigstens einem Oligonukleotid, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist; und

(b) wenigstens einem antineoplastischen chemotherapeutischen Mittel mit Ausnahme von einem Antisense-Oligonukleotid.

28. Ein in vitro-Verfahren zur Inhibierung der Proliferation von neoplastischen Zellen, gekennzeichnet durch die Amplifikation oder Expression eines Zielonkogens oder Proto-Onkogens, umfassend die Einführung eines artifiziell konstruierten Gens in derartige Zellen, welches bei der Transkription

in diesen Zellen RNA produziert, die komplementär zu dem mRNA-Transkript des Zielonkogens oder Proto-Onkogens ist, und Behandlung derartiger Zellen mit wenigstens einem chemotherapeutischen Mittel ausgenommen eines Antisense-Oligonukleotids.

Wegen der mittelbar oder unmittelbar auf die genannten Patentansprüche jeweils rückbezogenen Patentansprüche wird auf die Streitpatentschrift Bezug genommen.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil der Gegenstand des Streitpatentes nicht neu sei oder nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Darüber hinaus verstoße das Streitpatent gegen Art 57 und Art 52 Abs 1 und Abs 4 EPÜ, da seine Patentansprüche zumindest teilweise auf Heilverfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers gerichtet seien. Ferner offenbare das Patent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig, dass ein Fachmann sie ausführen könne, und schließlich gehe der Gegenstand des Patentes über den Inhalt der europäischen Anmeldung in ihrer ursprünglich eingereichten Fassung hinaus. Zur Begründung beruft sie sich im wesentlichen auf folgende Unterlagen:

NK1: EP 0 668 782 B1 (Streitpatentschrift),

NK1a: DE 693 30 137 T2 (Übersetzung der NK1),

NK2: WO 90/05445 A1,

NK3: Dicke et al: Autologous Bone Marrow Transplantation - Proceedings of the Third International Symposium, The University of Texas - M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston, 1987, S VII bis XIX, 14 bis 21, 58 bis 67, 142 bis 149,

NK4: Blood 1990 75 (8) S 1606 bis 1614,

NK5: WO 94/08625 A1

NK6a: Verzichtserklärung der Beklagten an das Britische Patentamt vom 15. Dezember 2003,

- NK6b:** Erklärung des Verzichts auf den italienischen Teil des Streitpatents vom 15. Oktober 2003,
- NK6c:** Verzichtserklärung der Beklagten an das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum vom 17. Oktober 2003
- NK6d und e:** Verzichtserklärung der Beklagten an das Belgische Patentamt vom 14. November 2003,
- NK7:** Publikationen unter Beteiligung der Erfinder Dr. Calabretta und/oder Dr. Skorski,
- NK8:** Gutachterliche Stellungnahme von Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Max E. Scheulen vom 1. April 2004,
- NK9:** Auszüge aus der Homepage der Fa. "Aventis".

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 668 782 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Beklagten beantragen,

die Klage abzuweisen; hilfsweise verteidigen sie das Streitpatent in der Fassung der Patentansprüche gemäß den in der mündlichen Verhandlung überreichten Hilfsanträgen I bis IV in dieser Reihenfolge und beantragen insoweit Klageabweisung.

Wegen des Wortlauts der Patentansprüche gemäß Hilfsanträgen I bis IV wird auf die Anlage zum Protokoll der mündlichen Verhandlung verwiesen.

Die Beklagten treten dem Vorbringen der Klägerin entgegen und halten das Streitpatent für patentfähig. Zur Stützung ihres Vorbringens verweisen sie auf folgende Dokumente

- B1:** J Nat Cancer Inst 1997 S 107 bis 108,
- B2:** Tabelle 1 "Kombinationswirkung eines Antisens-Oligonucleotids zusammen mit Dacarbazin",
- B3:** Tabelle 2 "Pankreaskrebs",
- B4:** Tabelle 3 "Wirkung einer Kombination von Antisens-Oligonucleotid und antineoplastischem Mittel bei Non-Hodgkin-Lymphomen",
- B5:** Tabelle 4 "Wirkung der Kombination von Antisens-Oligonucleotid und antineoplastischem Mittel bei Lungenkrebs".

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund führt zur Nichtigerklärung des Streitpatents mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland, Art II § 6 Abs 1 Nr 1 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit a, Art 52, 54, 56 EPÜ.

I

1. Das Streitpatent betrifft die Bereitstellung einer Kombination von antineoplastischen Mitteln und Antisense-Oligonukleotiden, die mit der mRNA von Onkogenen und Proto-Onkogenen hybridisieren, zur Behandlung von Krebs, deren medizinische Verwendung, insbesondere bei der Behandlung von Krebs, deren Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels, ein Verfahren zur Reinigung des Knochenmarks von neoplastischen Zellen sowie ein in vitro-Verfahren zur Inhibierung der Proliferation von neoplastischen Zellen jeweils unter Verwendung der Kombination aus antineoplastischen Mitteln und Antisense-Oligonukleotiden.

Zur Therapie von Krebserkrankungen, wie zB bei der zur Behandlung von Leukämie angewendeten Reinigung von zur autologen Transplantation vorgesehenen Knochenmarkszellen, werden - wie im einleitenden Teil der Streitpatentschrift ausgeführt wird - antineoplastische Mittel eingesetzt, von denen viele mit einem niedri-

gen therapeutischen Index verbunden sind. Diese üblicherweise verwendeten Antikrebsmittel besitzen nämlich eine hohe Toxizität, müssen aber dennoch in relativ hohen Dosen eingesetzt werden, um die Reduzierung der Tumorzellen zu maximieren. Die Anwendung der erforderlich hohen Dosen kann daher die Abtötung eines bedeutenden Anteils der gesunden Zellen zur Folge haben, weshalb solche Mittel nicht dazu geeignet sind, die Vermehrung von Krebszellen in Dosen zu hemmen, die einen ausreichend hohen Anteil der gesunden Zellen verschonen. Werden aber zu niedrige Dosen gewählt, besteht die Gefahr, daß zB bei der Behandlung von Patienten mit chronischer myelogener Leukämie, Tumorzellen das Reinigungsverfahren überleben. Die daraus resultierende hohe Rückfallquote nach einer autologen Knochenmarkstransplantation, die wahrscheinlich auf restliche klonogene Leukämiezellen im Autotransplantat zurückzuführen ist, stellt daher ein großes Problem dar. Mit gegensätzlichen Ergebnissen im Stand der Technik diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Verwendung der Chemotherapeutika 4-Hydroxyperoxycyclophosphamid (4-HC) und Mafosfamid. Die Verwendung dieser Antikrebsmittel ist darüber hinaus jedoch noch mit weiteren Nebenwirkungen verbunden, die ebenfalls den Organismus schwächen und zum Tod des Patienten führen können. Parallel dazu sind daher Strategien entwickelt worden, eine unerwünschte Genexpression mit dem Einsatz von Oligonukleotiden mit einer zur mRNA eines onkogenen oder proto-onkogenen Zielgens komplementären Sequenz zu hemmen. Solche Antisense-Oligonukleotide sind als Antikrebsmittel, deren Einsatz sich ebenfalls auf die in vitro-Theapie zur Knochenmarksreinigung erstreckt, vorgeschlagen worden (vgl NK1 Abs [0002] bis Abs [0007] sowie deutsche Übersetzung NK1a S 1 Abs 2 bis S 3 Abs 3).

2. Ausgehend von diesem Stand der Technik besteht die dem Streitpatent zugrunde liegende Aufgabe sinngemäß darin, Wirkstoffkombinationen zur Behandlung von Krebs bereitzustellen, mit denen die Dosis antineoplastischer Wirkstoffe so weit verringert werden kann und der therapeutische Index soweit verbessert werden kann, dass die Vermehrung der Krebszellen zwar effektiv gehemmt wird, gleichzeitig aber die gesunden Zellen geschont werden (vgl NK1 Abs [0002] und Abs [0005]).

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 in der erteilten Fassung durch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die

- (a) wenigstens ein Oligonukleotid, welches eine Nukleotidsequenz aufweist, die komplementär zu wenigstens einem Bereich des mRNA-Transkripts eines Onkogens oder Proto-Onkogens ist, wobei das Oligonukleotid zu dem mRNA-Transkript hybridisierbar ist und
- (b) wenigstens ein antineoplastisches chemotherapeutisches Mittel mit Ausnahme eines Antisense-Oligonukleotids

enthält.

4. Der für die Lösung dieses Problems zuständige Fachmann ist ein Team bestehend aus einem mit der medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen erfahrenen Mediziner und einem Wissenschaftler mit Erfahrung auf dem Gebiet der Gentechnologie.

II

Der Gegenstand des Patentanspruches 1 in der erteilten Fassung erweist sich im Hinblick auf die WO 90/05445 A1 (NK2) mangels Neuheit als nicht bestandsfähig.

Dieses Dokument der Beklagten zu 1 beschreibt Antisense-Oligonukleotide, deren Sequenz zumindest zu einem Teil komplementär zum mRNA-Transkript des menschlichen c-myc Genes ist und die an dieses mRNA-Transkript hybridisieren. Bereitgestellt werden die Antisense-Oligonukleotide gemäß NK2 als antineoplastische Wirkstoffe zur Behandlung haematologischer Neoplasien, insbesondere zur Reinigung maligner Knochenmarkszellen (vgl Patentansprüche 1 bis 11 iVm Beschreibung S 1 Z 4 bis 8 und S 5 Z 12 bis 22). Dabei zeichnen sie sich im Gegensatz zu herkömmlichen Antikrebsmitteln durch eine unterschiedliche Reaktivität

gegenüber malignen haematopoetischen Zellen und gesunden Zellen aus, denn im Zuge ihrer Anwendung werden gesunde Zellen weitgehend geschont, während maligne Knochenmarkszellen effektiv eliminiert werden. Bedingt durch diese weit geringere Toxizität sind sie im Vergleich zu vielen Arzneimitteln und Antikörpern, die gleichfalls als Mittel zur Reinigung von Knochenmarkszellen entwickelt worden sind, besonders für dieses Anwendungsgebiet geeignet, denn sie können so in Dosen eingesetzt werden, die ausreichend hoch sind, um das Knochenmark effektiv zu reinigen. So wird in der Folge ein gereinigtes Knochenmark mit einer außerordentlich hohen Transplantateinwuchsrate erhalten. Auf Grund dieser Eigenschaften weisen die in NK2 beschriebenen c-myc Antisense-Oligonukleotide einen hohen therapeutischen Index auf, weshalb die in Rede stehenden Antisense-Oligonukleotide auch in Kombination mit herkömmlicheren Wirkstoffen ("more conventional agents") verwendet werden können und letztere - wie in diesem Dokument im weiteren ausgeführt wird - sodann in niedrigeren Dosen eingesetzt werden könnten (vgl Beschreibung S 9 Z 29 bis S 10 Z 19). Damit wird dem Fachmann nach Überzeugung des Senates mit der internationalen Patentanmeldung NK2 ua die Lehre vermittelt, dass sich die Nachteile konventioneller Chemotherapeutika, dh vor allem deren Toxizität, gegenüber gesunden Zellen über den Weg einer Dosisverringering dann reduzieren ließen, wenn sie zusammen mit Antisense-Oligonukleotiden, wie sie im Dokument NK2 beschrieben werden, verabreicht werden.

Der Begriff "herkömmlichere Wirkstoffe" wird zwar - nach Auffassung der Beklagten - in NK2 explizit nicht weiter erläutert. Nach ständiger Rechtssprechung sind aber Begriffe so zu deuten, wie sie der Durchschnittsfachmann nach dem Gesamthalt einer Patentschrift unter Berücksichtigung von Aufgabe und Lösung der dort beschriebenen Erfindung versteht, dh wie solche Begriffe im Kontext mit der gesamten Beschreibung zu lesen sind (vgl dazu auch BGH GRUR 2001 232, 233 re Sp Abs 3 - Brieflocher sowie BGH GRUR 1995, 330, 332 li/re Sp übergreifender Absatz- Elektrische Steckverbindung). Daher kann dem in Rede stehenden Passus keine andere Bedeutung als die der üblicherweise in der Krebstherapie, insbesondere zur Reinigung des Knochenmarkes, verwendeten Krebsmittel zu kom-

men. Der die Bezeichnung "herkömmlichere Wirkstoffe" enthaltende Absatz der Streitpatentschrift betrifft nämlich ausschließlich die geltend gemachten Vorteile der beschriebenen c-myc Antisense-Oligonukleotide gegenüber dem Stand der Technik, dh gegenüber vielen Arzneimitteln und Antikörpern ("many drugs and antibodies). Diese Formulierung "Arzneimittel und Antikörper" (drugs and antibodies) wird nun wiederum im Zusammenhang mit den den Stand der Technik betreffenden Ausführungen im einleitenden Teil des Dokumentes NK2 im Rahmen der Darlegung der Nachteile herkömmlicher Chemotherapeutika verwendet und zwar als Alternative zu dem Begriff "Antikrebs-Wirkstoffe" (anti-cancer agent) (vgl S 4 Z 31 bis S 5 Z 11). Im Zuge dessen wird sodann ua auf die gleichen antineoplastischen Wirkstoffe, wie sie auch gemäß Streitpatent in Kombination mit den Antisense-Oligonukleotiden zur Anwendung kommen, Bezug genommen. Diese sind nämlich Gegenstand der im Zusammenhang mit den allgemeinen Ausführungen zu den üblichen Antikrebsmitteln zitierten Literaturstelle "Dicke et al (eds) Autologous Bone Marrow Transplantation, Proceedings of the Third International Symposium (The University of Texas, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, 1987)" (in Auszügen im Verfahren als Entgegenhaltung NK3 genannt), deren Inhalt damit zum Offenbarungsgehalt der Entgegenhaltung NK2 gehört (vgl BGH GRUR 1980 283, 284 re Sp 3. b) - Terephthalsäure). Beschrieben werden dort neben anderen die in der Streitpatentschrift genannten antineoplastischen Wirkstoffe Cytosinarabinosid, Vincristin, 4-Hydroperoxycyclophosphamid, Busulfan sowie Mafosfamid (vgl NK3 S 21 Abs 8 ("5."), S 58 Abs 1, S 63 Abs 1 und S 143 Abs 2 sowie Streitpatentschrift S 9 Z 5 bis 14 bzw Patentansprüche 9 und 10).

Weitere Angaben, die über diese Textstellen hinausgehen und nach denen der Fachmann Veranlassung gehabt haben könnte, andere Wirkstoffe als die in Rede stehenden Antikrebsmittel unter die Bezeichnung "herkömmlichere Wirkstoffe" zu subsumieren, sind dem Dokument NK2 dagegen an keiner Stelle zu entnehmen. So kann aus dieser Schrift auch nicht abgeleitet werden, daß ein Bedürfnis des Fachmannes aus welchen Gründen auch immer bestanden haben könnte, die Dosis anderer als der üblichen Antikrebs-Wirkstoffe, gleichwohl aber in der Krebstherapie angewandter Mittel, wie zB der auf der Seite 19 Zeilen 17 bis 25 der Entge-

genhaltung NK2 genannten haemopoietischen Wachstumsfaktoren, zu verringern. Eine Beschränkung des Offenbarungsgehaltes des Begriffes "herkömmlichere Wirkstoffe" nur auf diese Faktoren - wie es die Beklagte vorträgt - ist schon deshalb nicht nachvollziehbar, weil jegliche Hinweise, dass deren Verwendung gleichfalls auf Grund einer zu hohen Toxizität gegenüber gesunden Zellen, dh eines zu niedrigen therapeutischen Indexes, problematisch sein könnte, fehlen. Es ist daher nicht ersichtlich, weshalb der Fachmann im Zusammenhang mit diesen Faktoren die Verringerung einer im Stand der Technik üblichen Dosis anstreben sollte. Der von der Streitpatentinhaberin im Hinblick auf die Wachstumsfaktoren vorgetragene Argumentation kann der Senat im übrigen auch deshalb nicht folgen, weil diese Faktoren gemäß Streitpatent in gleicher Weise wie gemäß NK2, dh ohne jegliche explizit geltend gemachte Einschränkungen, Verwendung finden (vgl Streitpatentschrift S 17 Abs [0092]).

Der Einwand der Beklagten, der Fachmann würde den in Rede stehenden Passus keinesfalls als Synonym für übliche Antikrebsmittel lesen, weil dieser in der internationalen Patentanmeldung NK2 als Komponente im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie vorgeschlagen werde und er solche Mittel, die bekanntlich immer sehr toxisch seien, keinesfalls zusammen verabreichen würde, kann zu keinem anderen Ergebnis führen. Die Anwendung von Wirkstoff-Kombinationen stellt nämlich eine bei der Behandlung von Krebserkrankungen dem Fachmann bekannte Maßnahme dar, die mit der Zielsetzung ergriffen wird, Resistenzentwicklungen der Tumorzellen gegen einen Wirkstoff zu verzögern und eine Wirkungssteigerung ohne Erhöhung des Toxizitätsrisikos zu erreichen (vgl zB auch NK3 S 145 Abs 4 bis S 146 Abs 3). Gerade auch deshalb wird der Fachmann die Bezeichnung "herkömmlichere Wirkstoffe" in diesem Zusammenhang mit keinem anderen als dem dargelegten Sinninhalt verbinden.

Somit versteht der Fachmann beim Lesen der Entgegenhaltung NK2 unter Berücksichtigung des gesamten Inhalts des in Rede stehenden Dokumentes unter dem Begriff "herkömmlichere Wirkstoffe" die vor dem Anmeldetag des Streitpatentes üblicherweise zur Reinigung des Knochenmarkes von malignen Zellen einge-

setzten Antikrebsmittel, wie sie im Einleitungsteil der NK2 Seite 4 Zeile 31 bis Seite 5 Zeile 11 besprochen werden.

Es ist dabei im übrigen nicht entscheidend, an welcher Stelle eines Dokumentes, dh hier, ob in der Beschreibung oder in den Beispielen, die als neuheitsschädlich erachtete Lehre für den Fachmann erkennbar offenbart ist. In der Wertigkeit von Offenbarungsmitteln besteht nämlich keine Abstufung, weshalb es - entgegen der Auffassung der Beklagten - auch nicht darauf ankommt, ob ein Fachmann die bekannte Lehre tatsächlich verwirklicht hat. Es ist einzig entscheidend, ob im Stand der Technik der in Rede stehende Weg bereits vorgegeben wird (vgl BGH GRUR 1978, 696, 698 II.3. - α -Aminobenzylpenicillin sowie BGH GRUR 1981, 812, 813 re Sp 3. a) - Etikettiermaschine).

Auch der Einwand der Streitpatentinhaberinnen, dass die Offenbarung eines allgemeinen Begriffes nicht die Neuheit eines darunter fallenden speziellen Begriffes vorweg nehme, kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Es trifft zwar zu, daß mit der Bezeichnung "herkömmlichere Wirkstoffe" die Gesamtheit der in der Krebstherapie einsetzbaren Wirkstoffe umfasst wird. Die im Patentanspruch 1 der Streitpatentschrift verwendete Formulierung "antineoplastische Wirkstoffe, mit Ausnahme von Antisense-Oligonukleotiden", unterscheidet sich hinsichtlich des Bedeutungsinhaltes von dieser allgemeinen Definition jedoch nicht wesentlich. Die Bezeichnung "antineoplastischer Wirkstoff" stellt nämlich gleichfalls eine allgemeine Bezeichnung für alle in der Krebstherapie einsetzbaren Wirkstoffe, ohne irgendeine Einschränkung dar (vgl hierzu auch Rogge, R "Gedanken zum Neuheitsbegriff nach geltendem Patentrecht" GRUR 1996, 931 bis 939, insbesondere S 937 re Sp bis 938 li Sp).

Nachdem aber nicht mehr als neu gilt, was der Fachmann aus dem Beschreibungsinhalt einer Vorveröffentlichung alleine ohne eigenes Zutun, dh ohne weiteres entnehmen kann, und dies ist bezüglich der internationalen Patentanmeldung NK2 die Lehre, c-myb Antisense-Oligonukleotide, wie sie im Patentanspruch 1 angegeben werden, zusammen mit in der Behandlung von Krebserkrankungen her-

kömmlicheren Wirkstoffen zu verabreichen, ist die Neuheit der beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß Patentanspruch 1 gegenüber NK2 nicht mehr gegeben (BGH GRUR 1974, 332, 334 li Sp Abs 4 - Cholinsalicylat).

Der Patentanspruch 1 des Streitpatentes kann somit mangels Neuheit keinen Bestand haben.

1.2. Bezüglich der sich anschließenden Patentansprüche 2 bis 29 haben die Beklagten nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständig patentfähiger Gehalt zukäme. Dies ist auch für den Senat nicht ersichtlich.

Die Patentansprüche 2 bis 15, deren Neuheit bzw selbständiger erfinderischer Gehalt von der Klägerin schriftsätzlich unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt wurde, fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

Ein bestandsfähiger Rest gegenüber der Entgegenhaltung NK2 bzw dem in der Streitpatentschrift dargelegten Stand der Technik ist gleichfalls nicht in der gemäß den Patentansprüchen 20, 21 und 22 beanspruchten Verwendung von Wirkstoffkombinationen, wie sie mit dem Patentanspruch 1 genannt werden, oder dem gemäß Patentanspruch 27 angegebenen Verfahren zur Reinigung des Knochenmarkes von neoplastischen Zellen bzw einem in vitro-Verfahren zur Inhibierung der Proliferation von neoplastischen Zellen nach Patentanspruch 28, auch nicht in Verbindung mit den jeweils auf diese rückbezogenen Patentansprüchen 23 bis 26 und 29 zu erkennen, so daß dem Antrag der Klägerin auf Nichtigklärung des Streitpatents in vollem Umfang stattzugeben ist.

2. Auch die von den Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen der Patentansprüche gemäß den Hilfsanträgen I bis IV erweisen sich als nicht bestandsfähig.

Nach Hilfsantrag I ist der Patentanspruch 1 auf eine pharmazeutische Zusammensetzung gerichtet, bei der als die Komponente b) bildende antineoplastische chemotherapeutische Mittel mit Ausnahme eines Antisense-Oligonukleotides nunmehr Antimetaboliten, Alkylierungsmittel, Pflanzenalkaloide, Antitumorantibiotika und Hormone genannt werden. Nach den Hilfsanträgen II bis IV umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung nach den jeweiligen Patentansprüchen 1 im Vergleich zum Patentanspruch 1 nach Hauptantrag keine c-myc Antisense-Oligonukleotide mehr, wobei nach den Hilfsanträgen III und IV zusätzlich jeweils die Komponente b) abweichend definiert worden ist. Gemäß Hilfsantrag III stellt sie wie gemäß Hilfsantrag I Antimetaboliten, Alkylierungsmittel, Pflanzenalkaloide, Antitumorantibiotika und Hormone dar, gemäß Hilfsantrag IV ist sie nunmehr alleine auf Alkylierungsmittel beschränkt.

Die Gegenstände der Patentansprüche 1 nach den Hilfsanträgen I bis IV basieren auf den erteilten Patentansprüchen 1, 2 und 8. Die Patentansprüche 2 bis 28, 2 bis 27, 2 bis 26 bzw 2 bis 24 der jeweiligen Hilfsanträge entsprechen den erteilten Patentansprüchen 2 bis 29. Das Patentbegehren gemäß dieser Hilfsanträge hält sich im Umfang der ursprünglichen Offenbarung. Weder der Patentgegenstand noch der Schutzbereich des Streitpatents sind hierdurch erweitert worden, die Beschränkungen sind somit zulässig.

2. 1 Gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 werden die als Komponente b) vorgesehenen antineoplastischen chemotherapeutischen Mittel nunmehr zwar näher definiert. Diese Definition ist aber nicht dazu geeignet, die Neuheit gegenüber der PCT-Anmeldung WO 90/05445 A1 (NK2) zu begründen. Wie vorstehend im Zusammenhang mit dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag bereits dargelegt, werden mit NK2 nämlich nicht nur allgemein Kombinationen des dort genannten c-myc Antisense-Oligonukleotides mit herkömmlicheren Wirkstoffen zur Krebstherapie offenbart. Im Zusammenhang mit der Darlegung der mit herkömmlichen Chemotherapeutika verbundenen Nachteile, insbesondere zur Reinigung von Knochenmarkszellen von neoplastischen Zellen, wird aaO explizit auf die Literaturstelle "Dicke et al (eds) Autologous Bone Marrow Transplantation, Proceedings of the

Third International Symposium (The University of Texas, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, 1987)" verwiesen. In dieser Literaturstelle (hier auszugsweise als Entgegenhaltung NK3 genannt) werden verschiedene Chemotherapeutika und deren Wirkungsweise besprochen, ua auch die Wirkstoffe Cytosinarabinosid, Vincristin, 4-Hydroperoxycyclophosphamid, Busulfan sowie Mafosfamid (vgl NK3 S 21 Abs 8, S 58 Abs 1, S 63 Abs 1 und S 143 Abs 2 sowie Streitpatentschrift S 9 Z 5 bis 14). Bei diesen handelt es sich aber um antineoplastische Wirkstoffe, die auch gemäß Streitpatent als Komponente b) Verwendung finden und der Gruppe der Alkylierungsmittel und der Pflanzenalkaloide zugerechnet werden (vgl Streitpatent Patentansprüche 9 und 10 iVm Beschreibung S 9 Z 5 bis 14). Nachdem aber nach geltender Rechtsprechung Merkmale, die in einer anderen Druckschrift genannt werden, dann in den Offenbarungsgehalt mit einzu beziehen sind, wenn darauf ausreichend deutlich verwiesen worden ist (vgl BGH GRUR 1980 283, 284 re Sp 3. b) - Terephthalsäure), wird die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Patentanspruch 1 in der mit Hilfsantrag I vorgelegten Fassung von der Lehre der Entgegenhaltung NK2 ebenfalls mit umfasst. Die zu Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag dargelegte Argumentation gilt daher aus vorstehend genannten Gründen in gleicher Weise im Hinblick auf die Patentfähigkeit des Gegenstandes gemäß Hilfsantrag I.

Dem Gegenstand des Patentanspruches 1 fehlt daher gegenüber der Entgegenhaltung NK2 die Neuheit, die Fassung der Patentansprüche gemäß Hilfsantrag I ist daher nicht bestandsfähig.

2.2 Die Neuheit der Patentansprüche 1 gemäß den Hilfsanträgen II bis IV mag gegenüber dem Dokument NK2 gegeben sein. Die Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen nach den jeweiligen Patentansprüchen 1 beruhen jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, denn die Lehre dieser Patentansprüche war dem Fachmann durch den Stand der Technik nahegelegt.

Den nächsten Stand der Technik stellt die Entgegenhaltung NK2 dar, die dem Fachmann - wie vorstehend ausgeführt - die Lehre vermittelt, dass einem großen Problem in der Krebstherapie, nämlich der Schädigung gesunder Zellen, im Zuge des Versuches maligne Zellen durch die Behandlung mit üblichen antineoplastischen Mitteln zu eliminieren, mit der Verwendung von c-myb Antisense-Oligonukleotide begegnet werden kann. Aufgrund ihres hohen therapeutischen Index werden sie nach diesem Dokument - wie vorstehend bereits ausgeführt - auch für die Kombinationstherapie in Verbindung mit herkömmlicheren Wirkstoffen, deren Dosierung in der Folge sodann reduziert werden könnte, als geeignet erachtet (vgl Patentanspruch 1 iVm Beschreibung S 1 Z 11 bis 20, S 5 Z 12 bis 16 sowie S 9 Z 29 bis S 10 Z 19).

Ausgehend von diesem Stand der Technik nun auch andere Antisense-Oligonukleotide als das in NK2 explizit im Zusammenhang mit der Behandlung von hämatologischen Neoplasien beschriebene c-myb Antisense-Oligonukleotid zusammen mit herkömmlichen Wirkstoffen einzusetzen, stellt nach Überzeugung des Senates keine erfinderische Leistung dar. Sind doch im Zusammenhang mit der Erforschung der Funktion verschiedener Proto-Onkogene - wie im einleitenden Teil der Entgegenhaltung NK2 ausgeführt - Antisense-Oligonukleotide zur Hemmung der Genexpression in gesunden und abnormen Zellen bereits vor deren Anmelde tag umfassend verwendet worden. Beispielhaft dafür werden in diesem Dokument ua Antisense-Oligonukleotide genannt, die die Expression von c-myc und c-Fos Onkogenen bzw Proto-Onkogenen hemmen (vgl Beschreibung S 2 Z 24 bis S 3 Z 20). Diese Oligonukleotide nun auch als geeignete Komponente a) in der mit den Patentansprüchen 1 der Hilfsanträge II bis IV beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzung in Erwägung zu ziehen (vgl Patentanspruch 2 iVm Beschreibung S 6 Z 46 bis 49 sowie Z 55 bis 56), hatte der Fachmann aber hinreichend Anlass, zumal er die damit verbundenen Vorteile insbesondere im Hinblick auf den gegenüber herkömmlicheren Wirkstoffen höheren therapeutischen Index und auf die in NK2 bereits angesprochene Möglichkeit, auf dem Gebiet der Krebstherapie herkömmlichere Wirkstoffe im Rahmen einer Kombinationstherapie sodann auch in niedrigeren Dosen einsetzen zu können, ohne weiteres erkennen

konnte. Dieses trifft um so mehr zu, als die Anwendung von Kombinationstherapien - wie aus der in NK2 bereits zitierten Entgegenhaltung NK3 ersichtlich ist - eine dem Fachmann gerade auf dem Gebiet der Krebstherapie bekannte Methode darstellt, der ua das Bedürfnis zu Grunde liegt, die Toxizität von Tumormittel unter Erhalt ihres Wirkungsgrades zu reduzieren. In diesem wissenschaftlichen Beitrag werden nämlich nicht nur die mit verschiedenen herkömmlichen und singulär verabreichten, auch gemäß Streitpatentschrift als Komponente b) eingesetzten, anti-neoplastischen chemotherapeutischen Mitteln im Zusammenhang mit der Behandlung von Leukämie-Erkrankungen erhaltenen Untersuchungsergebnisse besprochen. Es werden in diesem Dokument auch unterschiedliche Kombinationen üblicher Tumormittel beschrieben. Als besonders effektiv im Zusammenhang mit der Knochenmarksreinigung an Leukämie erkrankter Patienten zeigte sich dabei eine Kombination der auch gemäß Streitpatentschrift eingesetzten Wirkstoffe Vincristin und 4-Hydroxyperoxycyclophosphamid, weil es mit ihr gelingt, gesunde Zellen zu schonen und gleichzeitig Leukämiezellen in bedeutendem Umfang abzutöten (vgl S 143 Abs 2, S 144 Abs 2, S 145 Abs 4, S 146 Abs 1 und 3). In solchen Kombinationen nun als eine der Komponenten Wirkstoffe einzusetzen, die der gleichen Substanz-Gruppe angehören wie dem aus NK2 bekannten c-myb Antisense-Oligonukleotid, um sodann die bereits bekannten positiven Eigenschaften solcher Kombinationen weiter zu verbessern, überschreitet nach Überzeugung des Senates fachmännisches Können nicht. In Kenntnis der Entgegenhaltungen NK2 und NK3 bedurfte es vielmehr allenfalls einiger weniger orientierender Versuche, die angesichts der vorliegenden Sachlage ohne großen Aufwand anzulegen waren, um zu überprüfen, inwiefern die in NK2 getroffenen Aussagen auch auf die aus dem Stand der Technik bekannten Onkogene und Proto-Onkogene zu übertragen sind.

Der in diesem Zusammenhang vorgebrachte Einwand der Beklagten, die Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, wie sie mit den Patentansprüchen 1 der Hilfsanträge II bis IV angegeben werden, sei insbesondere mit einer Erhöhung der Wirksamkeit gegenüber den singulären Wirkstoffen verbunden, dem Stand der Technik seien aber an keiner Stelle Hinweise zu entnehmen, die in

diese Richtung zeigten, kann nicht als Indiz für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit gewertet werden. Hierbei handelt es sich nämlich um eine Wirkung, die als Folge einer aus dem Stand der Technik nahegelegten Kombination von Antisense-Oligonukleotiden gemäß Streitpatentschrift und antineoplastischen chemotherapeutischen Mitteln auftritt (vgl. BGH GRUR 2003, 317 - Kosmetisches Sonnenschutzmittel).

Die mit den Hilfsanträgen III und IV erfolgte Beschränkung der neoplastischen chemotherapeutischen Mittel, auf Antimetaboliten, Alkylierungsmittel, Pflanzenalkaloide, Antitumorantibiotika und Hormone bzw. alleine Alkylierungsmittel kann deshalb zu keiner anderen Beurteilung des Sachverhaltes führen, weil es genau diese Wirkstoffgruppen sind, deren Vertreter (Vincristin und 4-Hydroxyperoxy-cyclophosphamid) gemäß NK3 besonders gute Ergebnisse im Hinblick auf Effektivität und Schonung gesunder Zellen zeigen. Eine Beschränkung auf diese Wirkstoffgruppen kann daher unter Berücksichtigung des Standes der Technik ebenfalls nicht als erfinderische Tätigkeit gewertet werden.

2.5. Bezüglich der sich gemäß den Hilfsanträgen I bis IV jeweils anschließenden Patentansprüche haben die Beklagten nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständig erfinderischer Gehalt zukäme. Dies ist auch für den Senat nicht ersichtlich. Diese Patentansprüche unterscheiden sich nicht von den erteilten Patentansprüchen 2 bis 29, deren selbständiger erfinderischer Gehalt von der Klägerin schriftsätzlich unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt wurde. Diese Patentansprüche fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

3. Ob dem Streitpatent zusätzlich die Nichtigkeitsgründe der fehlenden erfinderischen Tätigkeit im Hinblick auf die Gegenstände gemäß Hauptantrag und Hilfsantrag I, des Verstoßes gegen Art 57 und Art 52 Abs 1 und Abs 4 EPÜ sowie der mangelnden Ausführbarkeit entgegenstehen oder - wie die Klägerin darüber hinaus geltend machte - der Gegenstand des Patentes über den Inhalt der europäi-

schen Anmeldung in ihrer ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht, kann bei dieser Sachlage dahingestellt bleiben.

III

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs 2 PatG iVm § 91 Abs 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs 1 PatG iVm § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Hellebrand

Dr. Wagner

Brandt

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Be