



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
8. März 2007

3 Ni 27/04 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 336 631

(DE 689 07 430)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 8. März 2007 unter Mitwirkung ...

für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 336 631 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass die Patentansprüche folgende Fassung erhalten:

1. Produkt, enthaltend:

- a) ein cytotoxisches Mittel, in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und
- b) das Cytokin Thrombocyten-Wachstumsfaktor, in einer Menge, die im wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

als kombiniertes Präparat zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

worin das Cytokin vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an dieses cytotoxische Mittel verabreicht wird,

und worin die Krankheit Krebs oder eine Autoimmunerkrankung ist.

2. Produkt gemäß Anspruch 1 zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie von Krebs.
3. Produkt gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, worin die hämatopoetische oder myeloide Toxizität in einer verminderten oder unterdrückten Erythrocytenzahl, Anzahl der weißen Blutkörperchen oder Thrombocytenzahl resultiert.
4. Produkt gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem cytotoxischen Mittel um ein Radioisotop, einen Arzneistoff oder ein Toxin handelt.
5. Verwendung
 - (a) eines cytotoxischen Mittels in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und

(b) des Cytokins Thrombocyten-Wachstumsfaktor, in einer Menge, die im wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

bei der Herstellung eines Mittels zur Verwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

wobei ein menschlicher Patient, der an einer der Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet, mit dem cytotoxischen Mittel in einer therapeutischen Menge behandelt wird, die eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft,

wobei bei diesem Verfahren eine Menge des Cytokins, die im Wesentlichen zur Prävention, Linderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität ausreicht, dem Patienten vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an eine Exposition mit dem cytotoxischen Mittel verabreicht wird,

und worin die Krankheit Krebs oder eine Autoimmunerkrankung ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5 zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie von Krebs.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, worin die hämatopoetische oder myeloide Toxizität in einer verminderten oder unterdrückten Erythrocytenzahl, Anzahl der weißen Blutkörperchen oder Thrombocytenzahl resultiert.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei es sich bei dem cytotoxischen Mittel um ein Radioisotop, einen Arzneistoff oder ein Toxin handelt.
9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei es sich bei dem Arzneistoff um ein Krebsmittel handelt.

Im Übrigen wird die Klage abgewiesen.

2. Die Klägerin trägt 1/5, die Beklagte trägt 4/5 der Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des jeweils zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 29. März 1989 beim Europäischen Patentamt unter Inanspruchnahme der Priorität der amerikanischen Patentanmeldung US 174490 vom 29. März 1988 angemeldeten und u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 336 631 (0 336 631 B1, Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 689 07 430 geführt wird. Das Streitpatent mit dem Titel „Verbesserte cytotoxische Therapie“ umfasst in der erteilten Fassung 18 Patentansprüche,

von denen die unabhängigen Patentansprüche 1 und 10 in der deutschen Übersetzung (DE 689 07 430 T2) folgendermaßen lauten:

„1. Produkt, enthaltend:

- (a) ein cytotoxisches Mittel, in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel auch eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft und
- (b) ein von IL-2 abweichendes, eine Differenzierung/Reifung induzierendes Cytokin in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt, als kombiniertes Präparat zur gleichzeitigen, getrennten oder sequentiellen Anwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung.

10. Verwendung

- (a) eines cytotoxischen Mittels in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel auch eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und

- (b) eines eine Differenzierung/Reifung induzierenden Cytokins in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

bei der Herstellung eines Mittels zur Verwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung, wobei ein menschlicher Patient, der an einer der Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, mit einem cytotoxischen Mittel in einer therapeutischen Menge behandelt wird, die auch eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, wobei bei diesem Verfahren zusätzlich eine Menge eines die Differenzierung/Reifung induzierenden Cytokins oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität ausreicht, dem Patienten vor, gleichzeitig oder im Anschluss an eine Exposition mit dem cytotoxischen Mittel verabreicht wird.“

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 9 und der auf Patentanspruch 10 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 11 bis 18 wird auf die Streitpatentschrift Bezug genommen.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil das Patent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbare, dass ein Fachmann sie ausführen kann, und weiterhin, weil dessen Gegenstand nicht neu sei und nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Zur Begründung bezieht sie sich auf die eingereichten Anlagen K1 bis K27:

- K1: EP 0336 631 B1
K1a: beim Europäischen Patentamt eingereichte Anmeldungsunterlagen zu K1
K2: DE 689 07 430 T2
K3: EP 0 118 915 A2
K4: R.E. Donahue et al., Nature 1986, 321, S. 872 bis 875
K5: M. Motoyoshi et al., Immunbiol. 1986, 172, S. 205 bis 212
K6: L.C. Washburn et al., Nucl. Med. Biol. 1986, 13, S. 453 bis 456
K7: EP 0 217 404 A2
K8: K. Welte et al., J. Exp.Med., 1987, 165, S. 941 bis 948
K9: D.Y. Mochizuki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84, S. 5267 bis 5271
K10: M.A.S. Moore et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84, S. 7134 bis 238
K11: A. P. Gillio et al., Transplant. Proceedings XIX, 1987, 6, S. 153 bis 156
K12: M.H. Bronchud et al., Br. J. Cancer, 1987, 56, S. 809 bis 813
K13: EP 0 256 714 A2
K14: G. Morstyn et al., The Lancet, (26. März) 1988, S. 667 bis 671
K15: Statement of Reasons - The Hight Court of Justice - Chancery Division - Patents Court - HC-04-C-02335 mitgeänderten Patentansprüchen und angepasster Beschreibung
K16: J.D. Griffin, Oncology, Januar 1988, 2, S. 15 bis 21
K17: A.C. Revkin „Firm May Have Found Key to Treating Anemia“ in Los Angeles Times, 22. Januar 1987, Part 9, Seite 7
K18: WO 87/03204 A1
K19: G. Kolata, Science, 1987, 235, S. 1462 bis 1463
K20: J.R. Kalden, Onkologie, 1987, 10, S. 240 bis 244
K21: J. van Brunt, Biotechnology, 1987, Vol. 5, S. 892 bis 898

K22: J. Flynn, Business week - Science&Technology/march 16, 1987, S. 56 bis 57

K23: P.T. Medici et. al., Acta haemat., 1965, 53, S. 167 bis 177

K24: F. Takaku, Jpn. J. Cancer Chemother., 1987, 14(5), Part I, S. 1216 bis 1223

K25: Gillis, S. et al., Seminars in Oncology, 1986, 13, S. 218 bis 227

K26: Anlagenkonvolut zum Einsatz von Erythropoietin in der Krebstherapie

K27: Entscheidung des High Court of Justice - Chancery Division - Patents Court vom 3. Dezember 2004 (HC 04 C02335).

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent EP 0 336 631 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte verteidigt das Streitpatent mit den in der mündlichen Verhandlung vorgelegten Patentansprüchen 1 bis 32 und beantragt insoweit Klageabweisung.

Die verteidigten Patentansprüche lauten wie folgt:

1. Produkt, enthaltend:
 - (a) ein cytotoxisches Mittel, in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und

- (b) ein von IL-2 abweichendes, eine Differenzierung/Reifung induzierendes Cytokin ausgewählt aus Erythropoietin und Thrombocyten-Wachstumsfaktor, in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

als kombiniertes Präparat zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

worin das Cytokin vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an dieses cytotoxische Mittel verabreicht wird,

und worin die Krankheit Krebs oder eine Autoimmunerkrankung ist.

2. Produkt gemäß Anspruch 1, worin das Cytokin Erythropoietin ist.
3. Produkt gemäß Anspruch 1, worin das Cytokin Thrombocyten-Wachstumsfaktor ist.
4. Produkt gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie von Krebs.
5. Produkt gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, worin die hämatopoetische oder myeloide Toxizität in einer verminderten oder unterdrückten Erythrocytenzahl, Anzahl der weißen Blutkörperchen oder Thrombocytenzahl resultiert.

6. Produkt gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem cytotoxischen Mittel um ein Radioisotop, einen Arzneistoff oder ein Toxin handelt.

7. Produkt, enthaltend:
 - (a) ein cytotoxisches Mittel, in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und

 - (b) ein von IL-2 abweichendes, eine Differenzierung/Reifung induzierendes Cytokin in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

als kombiniertes Präparat zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

worin das Cytokin vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an dieses cytotoxische Mittel verabreicht wird,

und wobei es sich bei dem cytotoxischen Mittel um ein Radioisotop handelt, das mit einem Antikörper oder Antikörperfragment konjugiert ist.

8. Produkt gemäß Anspruch 7, wobei es sich bei dem Cytokin um Interleukin-1 (IL-1), einen koloniestimulierenden Faktor (CSF), Interleukin-3 (IL-3), oder Thrombocyten-Wachstumsfaktor handelt.
9. Produkt gemäß Anspruch 7, wobei es sich bei dem Cytokin um Erythropoietin handelt.
10. Produkt gemäß Anspruch 7, wobei es sich bei der Komponente (b) um eine Kombination der genannten Cytokine handelt.
11. Produkt gemäß Anspruch 10, wobei die Kombination von Cytokinen aus der Gruppe IL-1 und G-CSF, IL-1 und IL-3, IL-3 und G-CSF, IL-1 und Thrombocyten-Wachstumsfaktor sowie IL-1 und GM-CSF ausgewählt ist.
12. Produkt gemäß Anspruch 6, wobei der Arzneistoff, das Toxin oder das Radioisotop mit einem Antikörper oder Antikörperfragment konjugiert ist.
13. Produkt gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, wobei der Antikörper oder das Antikörperfragment eine spezifische Bindung mit einem Antigen eingeht, das von Krebszellen gebildet wird oder mit diesen assoziiert ist.
14. Produkt gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, wobei der Antikörper oder das Antikörperfragment eine spezifische Bindung mit einem Antigen eingeht, das von einem infektiösen Mikroorganismus gebildet wird oder mit diesem assoziiert ist.

15. Produkt gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, wobei der Antikörper oder das Antikörperfragment eine spezifische Bindung mit einem Antigen eingeht, das von einem Lymphocyten gebildet wird oder mit diesem assoziiert ist.

16. Verwendung

(a) eines cytotoxischen Mittels in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und

(b) eines Cytokins ausgewählt aus Erythropoietin und Thrombocyten-Wachstumsfaktor, in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

bei der Herstellung eines Mittels zur Verwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

wobei ein menschlicher Patient, der an einer der Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet, mit dem cytotoxischen Mittel in einer therapeutischen Menge behandelt wird, die eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, wobei ferner bei diesem Verfahren eine Menge des Cytokins, die im Wesentlichen zur Prävention, Linderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität ausreicht, dem Patienten vor, gleichzeitig

mit oder im Anschluss an eine Exposition mit dem cytotoxischen Mittel verabreicht wird,

und worin die Krankheit Krebs oder eine Autoimmunerkrankung ist.

17. Verwendung gemäß Anspruch 16, worin das Cytokin Erythropoietin ist.
18. Verwendung gemäß Anspruch 16, worin das Cytokin Thrombocyten-Wachstumsfaktor ist.
19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie von Krebs.
20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 19, worin die hämatopoetische oder myeloide Toxizität in einer verminderten oder unterdrückten Erythrocytenzahl, Anzahl der weißen Blutkörperchen oder Thrombocytenzahl resultiert.
21. Verwendung gemäß einer der Ansprüche 16 bis 20, wobei es sich bei dem cytotoxischen Mittel um ein Radioisotop, einen Arzneistoff oder ein Toxin handelt.
22. Verwendung
 - (a) eines cytotoxischen Mittels in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer der Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist, wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität

hervorrufft, und

- (b) eines eine Differenzierung/Reifung induzierenden Cytokins in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

bei der Herstellung eines Mittels zur Verwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

wobei ein menschlicher Patient, der an einer der Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, mit einem cytotoxischen Mittel in einer therapeutischen Menge behandelt wird, die eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorrufft,

wobei ferner bei diesem Verfahren eine Menge des eine Differenzierung/Reifung induzierenden Cytokins, die im Wesentlichen zur Prävention, Linderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität ausreicht, dem Patienten vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an eine Exposition mit dem cytotoxischen Mittel verabreicht wird,

und wobei es sich bei dem cytotoxischen Mittel um ein Radioisotop handelt, das mit einem Antikörper oder Antikörperfragment konjugiert ist.

23. Verwendung gemäß Anspruch 22, wobei es sich bei dem Cytokin um Interleukin-1 (IL-1), einen koloniestimulierenden Faktor (CSF), Interleukin-3 (IL-3), oder Thrombocyten-Wachstumsfaktor handelt.
24. Verwendung gemäß Anspruch 22, wobei es sich bei dem Cytokin um Erythropoietin handelt.
25. Verwendung gemäß Anspruch 22, wobei es sich bei der Komponente (b) um eine Kombination der genannten Cytokine handelt.
26. Verwendung gemäß Anspruch 25, wobei die Kombination von Cytokinen aus der Gruppe IL-1 und G-CSF, IL-1 und IL-3, IL-3 und G-CSF, IL-1 und Thrombocyten-Wachstumsfaktor sowie IL-1 und GM-CSF ausgewählt ist.
27. Verwendung gemäß Anspruch 21 oder 22, wobei das Cytokin mindestens zwei Tage nach der Verabreichung des Radioisotops, Arzneistoffs oder Toxins verabreicht wird.
28. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei der Arzneistoff, das Toxin oder das Radioisotop mit einem Antikörper oder Antikörperfragment konjugiert ist.
29. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei der Antikörper oder das Antikörperfragment eine spezifische Bindung mit einem Antigen eingeht, das von Krebszellen gebildet wird oder mit diesen assoziiert ist.

30. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 22 bis 27, wobei der Antikörper oder das Antikörperfragment eine spezifische Bindung mit einem Antigen eingeht, das von einem infektiösen Mikroorganismus gebildet wird oder mit diesem assoziiert ist.
31. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei der Antikörper oder das Antikörperfragment eine spezifische Bindung mit einem Antigen eingeht, das von einem Lymphocyten gebildet wird oder mit diesem assoziiert ist.
32. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei es sich bei dem Arzneistoff um ein Krebsmittel handelt.

Sie tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält das Streitpatent in dem verteidigten Umfang für patentfähig. Zur Stützung ihres Vorbringens verweist sie auf folgende Dokumente:

- B3: J. W. Eschbach et. al., The New England Journal of Medicine, Vol. 316, 1987, S. 73 bis 78
- B4: G. Kolata, Research News, Science, Vol. 236, 1987, S. 517 bis 519
- B5: W. Oster et al., Journal of Clinical Oncology, Vol. 8, 1990, No. 6, S. 956 bis 962
- B6: W. Oster et. al., Blut, 1990, 60, S. 88 bis 92
- B7: EMEA/H/C/116 „NEORECORMON“
- B8: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 9. November 2001 „Recormon®“

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als teilweise begründet.

Die geltend gemachten Nichtigkeitsgründe führen zur Nichtigkeit des Streitpatents in dem im Tenor genannten Umfang (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 Nr. 2 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a, lit b EPÜ).

I.

1. Das Streitpatent betrifft ein verbessertes Verfahren zur Therapie mit cytotoxischen Mitteln durch Verwendung von Cytokinen zur Verhinderung, Milderung oder Umkehr einer durch Strahlung, durch Arzneimittel oder Antikörper induzierten Toxizität, insbesondere gegenüber hämatopoetischen Zellen.

Die Anwendung der nicht-chirurgischen Krebstherapie, wie Bestrahlung und Chemotherapie, ist aufgrund deren toxischen Nebenwirkungen gegenüber gesundem Gewebe und gesunden Zellen sowie aufgrund der begrenzten Spezifität eingeschränkt. Auf dem Gebiet der Organtransplantation wird die zelluläre Immunreaktion des Empfängers gegenüber dem fremden Transplantat durch cytotoxische Mittel, die den lymphoiden Bereich und andere Bereiche des hämatopoetischen Systems beeinflussen, unterdrückt. Die Annahme des Transplantats ist daher abhängig von der Toleranz des Empfängers gegenüber diesen cytotoxischen Wirkstoffen, von denen viele Ähnlichkeiten zu Antikrebsmitteln (antiproliferativen Mitteln) haben. Eine ähnliche Situation herrscht bei cytotoxischen antimikrobiellen Mitteln, insbesondere bei antiviralen Arzneistoffen, oder bei der Verwendung von cytotoxischen Arzneistoffen zur Therapie von Autoimmunkrankheiten. Im Zusammenhang mit den Bestrebungen, diese Probleme zu lösen, wurde u. a. darüber berichtet, dass Interleukin-1 Mäuse gegen die letale Wirkung von externer Bestrahlung dann schützt, wenn es in einem kritischen Zeitraum vor der Bestrahlung verabreicht worden ist. Vermittelt wird die Wirkung von Interleukin-1 - wie in der Literatur ferner berichtet wird - durch die Induktion eines Kolonie-stimulierenden

Faktors (CSF), einem der zahlreichen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Es wurde aber auch gezeigt, dass humaner rekombinanter Granulozyten-CSF (rhG-CSF) oder Granulozyten-Makrophagen-CSF (GM-CSF) alleine keinen Schutz vor Strahlung bieten, aber synergistisch mit Interleukin-1 den Strahlentod bei Mäusen verhindern. Bei Interleukin handelt es sich um eine Substanz, die neben ihrer immunstimulierenden Wirkung aber über eine Vielzahl weiterer Eigenschaften verfügt, weshalb der Nachweis, dass Mäuse gegen letale Dosen äußerer Bestrahlung durch vorherige Verabreichung von Interleukin-2 geschützt werden können, keine Vorhersagen darüber zulassen, inwiefern es auch beim Menschen wirksam ist, wenn es während und/oder nach einer Bestrahlung oder einer systemischen cytotoxischen Chemotherapie verabreicht wird (vgl. Streitpatent K1 Sp. 1 Z. 10 bis Sp. 5 Z. 10).

2. Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt dem Streitpatent die Aufgabe zugrunde,

- ein verbessertes Verfahren der cytotoxischen Therapie bei Krebs-, Infektions- und Autoimmunerkrankungen und Organtransplantationen bereitzustellen, wobei eine als Nebenwirkung der Durchführung einer systemischen cytotoxischen Therapie erzeugte hämatopoetische oder myeloide Toxizität verhindert, gemildert oder umgekehrt werden kann,
- die Verabreichung höherer Dosen von cytotoxischen Mitteln, allein oder in Form von Immunkonjugaten, insbesondere ohne eine Schädigung von myeloiden oder hämatopoetischen Zellen und ohne sich daraus ergebende, gefährlich niedrige Konzentrationen an weißen Blutkörperchen, zu ermöglichen
- sowie ein Verfahren zur Krebstherapie bereitzustellen (vgl. Streitpatent K1 Sp. 5 Z. 19 bis 36).

3. Diese Aufgabe wird gemäß verteidigtem Patentanspruch 1 gelöst durch ein

I. Produkt, enthaltend:

Ia ein cytotoxisches Mittel,

Ia1 in einer therapeutischen Menge, die zur Behandlung eines menschlichen Patienten, der an einer zur Behandlung mit einem cytotoxischen Mittel zugänglichen Krankheit leidet oder einer Gewebe- oder Organtransplantation unterzogen wird, wirksam ist,

Ia2 wobei dieses cytotoxische Mittel eine hämatopoetische oder myeloide Toxizität hervorruft, und

Ib ein von IL-2 abweichendes, eine Differenzierung/Reifung induzierendes Cytokin, ausgewählt aus Erythropoietin und Blutblättchenwachstumsfaktor,

Ib1 in einer Menge, die im Wesentlichen eine Prävention, Milderung oder Umkehr dieser hämatopoetischen oder myeloiden Toxizität bewirkt,

II als kombiniertes Präparat zur Anwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung,

IIa worin die Kombination von Cytokinen gleichzeitig mit oder im Anschluss an dieses cytotoxische Mittel verabreicht wird und

IIb worin die Krankheit Krebs oder eine Autoimmunerkrankung ist.

Ferner wird diese Aufgabe gelöst durch die Verwendung eines cytotoxischen Mittels und einer Kombination von Cytokinen bei der Herstellung eines Mittels zur Verwendung in einem Verfahren zur Therapie einer Krankheit oder Transplantatabstoßung gemäß den verteidigten Patentansprüchen 16 und 22.

4. Der für die Lösung dieses Problems zuständige Fachmann ist ein in der Forschung tätiger Mediziner mit besonderen Kenntnissen auf dem Gebiet der Immunologie und Onkologie.

II.

Die Klage hat im Umfang der Patentansprüche 1 bis 6 und 16 bis 21 in der verteidigten Fassung, soweit das unter (b) genannte Cytokin Erythropoietin ist, und im Umfang der Patentansprüche 7 bis 15 und 22 bis 31 in der verteidigten Fassung Erfolg, weil Produkte gemäß Patentanspruch 1, bei denen die Komponente (b), das Cytokin, aus Erythropoietin ausgewählt ist, und deren Verwendung gemäß Patentanspruch 16 nicht mehr neu sind und die Bereitstellung des Produktes gemäß Patentanspruch 7 sowie dessen Verwendung gemäß Patentanspruch 22 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

1. Der neue Patentanspruch 1 gemäß der in der mündlichen Verhandlung vorgelegten Fassung leitet sich von den erteilten Patentansprüchen 1 und 7 i. V. m. Streitpatentschrift (K1) Sp. 5 Z. 44 bis 58 und Sp. 6 Z. 55 bis 58 ab. Der selbständige Patentanspruch 7 basiert auf den erteilten Patentansprüchen 1 und 3. Die Verwendungsansprüche 16 und 22 gehen auf die erteilten Patentansprüche 10 und 12 i. V. m. Streitpatentschrift Sp. 5 Z. 44 bis 58 und Sp. 6 Z. 55 bis 58 zurück. Die diesen Patentansprüchen jeweils nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 6, 8 bis 15, 17 bis 21 und 23 bis 32 basieren auf den erteilten Patentansprüchen 2 bis 9, 11, 14, 15, 17 und 18 sowie Streitpatentschrift Sp. 6 Z. 55 bis 58 und Sp. 9 Z. 33 bis 47. Das Patentbegehren hält sich im Umfang der ursprünglichen Offenbarung. Weder der Patentgegenstand noch der Schutzbereich des Streitpatentes sind hierdurch erweitert worden, die Beschränkungen sind somit zulässig.

2. Der Patentanspruch 1 in der verteidigten Fassung erweist sich, soweit er das Cytokin Erythropoietin betrifft, jedoch mangels Neuheit als nicht bestandsfähig.

Der als Dokument K17 eingereichte Bericht aus der am 22. Januar 1987 erschienenen Ausgabe der Los Angeles Times befasst sich damit, dass mit der biotechnologischen Herstellbarkeit von natürlich nur in geringen Mengen vorkommendem Erythropoietin, dessen stimulierende Wirkung auf den im Rückenmark zur Bildung roter Blutkörperchen führenden Prozess seit langem bekannt war, möglicherweise

einen Weg zur Behandlung von Anämien eröffnet worden sei (vgl. S. 1 li. Sp. Abs. 1 bis 3, mi. Sp. Abs. 8, re. Sp. Abs. 3 und 5 bis 7). Als ursächlich für solche mit Erythropoietin als behandelbar erachteten Anämien werden gemäß diesem Bericht neben Nierenleiden insbesondere Krebserkrankungen und die rheumatoide Arthritis, eine Autoimmunerkrankung, sowie als weiterer auslösender Faktor medikamentöse Behandlungen, wie die Chemotherapie bei Krebserkrankungen oder die Behandlung mit dem gleichfalls cytotoxisch wirkenden AZT bei AIDS, genannt (vgl. S. 2 li. Sp. Abs. 3 bis 7). Auch wenn, diesem Artikel folgend, Versuche bis dahin - bedingt durch die begrenzte Verfügbarkeit dieser Substanz - lediglich im Zusammenhang mit anämischen Nierenerkrankten durchgeführt worden waren (vgl. S. 1 li. Sp. Abs. 1 bis 3), worauf die Beklagte auch unter Verweis auf das Dokument B3 hinweist, ist dem Fachmann aus dem Artikel K17 doch bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatentes bekannt gewesen, dass Erythropoietin als ein Wirkstoff eingestuft wird, der der mit der Verabreichung von cytotoxischen Mitteln verbundenen Verminderung der Produktion von roten Blutkörperchen, die sich als Anämie äußert, entgegen wirkt. Somit ist dieser Zusammenhang in diesem Dokument *expressis verbis* ebenso beschrieben, wie das Auftreten anämischer Zustände bei Krebserkrankungen und rheumatischer Arthritis selbst. Daher kann das Argument der Beklagten nicht greifen, der Fachmann habe in Kenntnis von K17 Erythropoietin alleine schon deshalb nicht als bei der Behandlung von Krebserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen einer Anämie entgegenwirkend in Erwägung gezogen, weil diese, wie anhand der - nachveröffentlichten - Dokumente B5 und B6 ersichtlich sei, im Gegensatz zu Erkrankungen, die zu einer Schädigung der Nieren führen, nicht mit einer Erniedrigung des Erythropoietin-Spiegels verbunden seien und die Fachwelt darüber hinaus - wie anhand der Veröffentlichung B4, S. 517 re. Sp. letzter Absatz zu ersehen sei - kein sicheres und klares Verständnis zur Wirksamkeit hämatologischer Wachstums-Faktoren, zu denen auch Erythropoietin (vgl. S. 517 mi. Sp. Abs. 3) zu zählen ist, gehabt habe. Dieses Argument kann den Senat jedoch nicht überzeugen, weil, entgegen der Auffassung der Beklagten, sogar im Dokument B4 darauf hingewiesen wird, dass die Forscher der Auffassung seien, dass hämatologische Wachstumsfaktoren auch in klinischen Tests die Hoffnungen, die in sie gesetzt wurden, erfüllen dürften (vgl.

S. 517 li. Sp. Abs. 1 und re. Sp. letzter Absatz letzter Satz sowie S. 519 mi./re. Sp. übergreifender Absatz). Es führt aber auch deshalb zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage, weil die Gabe cytotoxischer Mittel - wie streitpatentgemäß ausgeführt wird (vgl. Sp. 5 Z. 19 bis 25) - mit einer Schädigung von myeloiden und anderen hämatopoetischen Zellen selbst verbunden ist. Somit liegen den infolge dieser Schädigungen gegebenenfalls auftretenden Anämien andere ursächliche Auslöser zugrunde als einer durch eine Nierenerkrankung verursachten Anämie. Der Fachmann wird daher empirische Hinweise, die auf die Wirksamkeit von Erythropoietin im Falle einer durch cytotoxische Mittel verursachten Anämie schließen lassen, nicht als von vornherein von der Hand zu weisen erachten, weil bei einer anderen, aber gleichfalls von einer Anämie begleiteten Erkrankung abweichende biochemische Abläufe zugrunde liegen könnten. Für eine Vorwegnahme einer Lehre ist im Übrigen einzig die Offenbarung ihrer kausalen Abläufe ausreichend. Im vorliegenden Fall ist dieses die Lehre, Erythropoietin bei einer Behandlung mit cytotoxischen Mitteln zur Verhinderung anämischer Zustände einzusetzen. Die wissenschaftliche Erklärung dafür, worauf - wie im vorliegenden Fall - eine Wirksamkeit des Erythropoietins im Hinblick auf eine Verminderung der durch cytotoxische Wirkstoffe verursachten hämapoetischen und myeloiden Schäden beruhen könnte, ist jedoch ohne Bedeutung (vgl. Benkard PatG 10. Aufl. § 3 Rdn. 24).

Auch dem weiteren Einwand der Beklagten, der Fachmann habe den Inhalt des Dokumentes K17 nicht als Offenbarung in Erwägung gezogen, weil es sich hierbei nicht um einen wissenschaftlichen Artikel, sondern lediglich um einen Firmenbericht, der als Werbung einzustufen sei, handle, kann sich der Senat nicht anschließen. Gemäß § 3 Abs. 1 Satz 2 Patentgesetz umfasst der Stand der Technik alle Kenntnisse, die vor dem für den Zeitraum der Anmeldung maßgeblichen Tag u. a. durch schriftliche Beschreibung der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden sind. Dabei fallen unter die Definition „schriftliche Beschreibungen“ alle Erzeugnisse der Druckerpresse, wobei der Ort der Veröffentlichung ohne Belang ist (vgl. Schulte PatG. 7. Aufl. § 3 Rdn. 21, Benkard 10. Aufl. § 3 Rdn. 7, 13c, 56a). Zum anderen wird der Fachmann die zur Einsetzbarkeit von Erythropoietin gemachten Aussagen in der Entgegenhaltung K17 aber auch deshalb als ernstzunehmende

Offenbarung ansehen, weil sie im Zusammenhang mit Wissenschaftlern wiedergegeben worden sind, die mit dieser Thematik befasst sind (vgl. z. B. S. 1 re. Sp. Abs. 3 i. V. m. S. 2 li. Sp. Abs. 3 und 4 bzw. B3 S. 73 - Autoren).

3. Auch das Produkt gemäß Patentanspruch 7 in der in der mündlichen Verhandlung überreichten Fassung erweist sich als nicht bestandsfähig, denn seine Bereitstellung beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die Anwendung von mit Antikörpern oder Antikörperfragmenten konjugierten Radioisotopen als cytotoxische Mittel in der Krebstherapie stellt eine dem Fachmann vor dem Prioritätstag des Streitpatentes bekannte Methode dar, die z. B. auch in einem wissenschaftlichen Artikel von L. C. Washburn et al. (K6), beschrieben wird. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein Verfahren, bei dem neben den Tumorzellen gesunde Zellen durch Strahlung geschädigt werden, wobei, wie in der Streitpatentschrift ausgeführt wird, die Knochenmarktoxizität die schwerwiegendste Nebenwirkung darstellt (vgl. S. 453 li./re. Sp. „Introduction“ sowie Streitpatentschrift K1 Sp. 4 Z. 17 bis 39, Sp. 10 Z. 23 bis 31, Z. 57 bis Sp. 11 Z. 3 und Sp. 11 Z. 16 bis 21 sowie Sp. 12 Z. 31 bis 44). Zur Minderung solcher Nebenwirkungen die Verabreichung von Cytokinen vor, gleichzeitig oder im Anschluss an dieses cytotoxische Mittel in Erwägung zu ziehen, erfordert jedoch keine Überlegungen erfinderischer Art. Im Zusammenhang mit Cytokinen ist es aus dem Stand der Technik nämlich nicht nur bekannt, dass sie erfolgreich begleitend zu einer Chemotherapie bei Tumorerkrankungen zur Linderung einer dadurch verursachten Rückenmarksschädigung verabreicht werden, sondern auch adäquat begleitend zur Radiotherapie. So wird z. B. in der wissenschaftlichen Veröffentlichung von S. Gillis et al. (K25) das zur Cytokin-Familie zählende Interleukin-1 α als extrem radioprotektiv beschrieben. Gemäß diesem Dokument wird daher davon ausgegangen, dass sein therapeutischer Nutzen in seiner Fähigkeit liegt, vor Strahlen-induzierten Knochenmarksschäden zu schützen und es seine Verabreichung - entsprechend der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe (vgl. K1 Sp. 5 Z. 26 bis 31) - sogar ermöglichen könnte, die Strahlendosis selbst zu erhöhen (vgl. S. 223 li. Sp. Abs. 2 bis re. Sp. Abs. 1). Auch im Zusammenhang mit dem Granulozyten-Kolo-

nie-stimulierenden Faktor (G-CSF), einem weiteren Cytokin, werden in dem Artikel von K. Welte et al. (K8) dahin gehende Aussagen getroffen. Dem gemäß wird dort G-CSF zur Behandlung von Strahlen-induzierter Myelosuppression vorgeschlagen (vgl. S. 947 „Summary“, insbesondere letzter Satz). Von einer synergistischen Wirkung bei der Behandlung einer Strahlen-induzierten Myelosuppression wird sodann im Zusammenhang mit der Kombination dieser beiden vorstehend genannten Cytokine in einem wissenschaftlichen Beitrag von M. A. S. Moore and D. J. Warren (K10) berichtet (vgl. S. 7134 li. Sp. „Abstract“). In Anbetracht dieser Sachlage ist es als naheliegend anzusehen, die Verabreichung von Cytokinen auch dann als begleitende Therapie in Erwägung zu ziehen, wenn statt einer äußeren Bestrahlung eine innere Bestrahlung in Form von konjugierten Radioisotopen angewendet wird. Nachdem im Stand der Technik stets ausdrücklich auf die Schutzwirkung der Cytokine vor cytotoxischen Schädigungen des Knochenmarks, unabhängig, ob chemotherapeutisch- oder strahlenbedingt, hingewiesen wird, konnte der Fachmann von vornherein davon ausgehen, dass er diese beschriebene Wirkung auch dann erzielen wird, wenn er sie im Zusammenhang mit einer Behandlung mit cytotoxisch wirkenden Radioisotopen, die insbesondere toxisch auf das Rückenmark wirken, einsetzt. Inwiefern sich die gewünschten Ergebnisse sodann tatsächlich einstellen, konnte er anhand von orientierenden Versuchen ermitteln, deren Anlegung und Durchführung routinemäßiges Handeln nicht überschreiten, jedenfalls aber keine erfinderischen Überlegungen bedurften.

4. Bezüglich der auf den Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 6 und 16 bis 21 soweit sie das Cytokin Erythropoietin betreffen, sowie der auf den Patentanspruch 7 mittelbar oder unmittelbar rückbezogenen Patentansprüche 8 bis 15 und 22 bis 31 hat die Beklagte nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Dieses ist auch für den Senat nicht ersichtlich. Diese Patentansprüche, deren Neuheit bzw. selbständiger erfinderischer Gehalt von der Klägerin unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt wurde, fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

III.

Das Produkt gemäß Patentanspruch 1 in der aus dem Tenor ersichtlichen Fassung erweist sich dagegen als bestandsfähig, weil es neu ist und seine Bereitstellung auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

1. Dieses Produkt, welches das Cytokin Thrombocyten-Wachstumsfaktor in Kombination mit einem cytotoxischen Mittel enthält, ist gegenüber dem entgegengestellten Stand der Technik neu. In keinem der vorliegenden Dokumente wird dieses Cytokin, weder für sich noch in Kombination mit weiteren Cytokinen, genannt. Die Neuheit der den Thrombozyten-Wachstumsfaktor betreffenden Ausführungsform des mit dem Patentanspruch 1 angegebenen Produktes wurde auch von der Klägerin nicht in Abrede gestellt.

2 Die Bereitstellung des Produktes gemäß Patentanspruch 1 in der im Urteilstenor genannten Fassung wird durch den vorliegenden Stand der Technik auch nicht nahegelegt.

Zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatentes war - wie z. B. aus den Veröffentlichungen K8 bis K12, 14 und K16 ersichtlich ist - zwar bekannt, dass die Verabreichung von Cytokinen begleitend zu einer gegebenenfalls zur Myelosuppression führenden Gabe von cytotoxischen Mitteln der Schädigung des Rückenmarks entgegenwirken kann (vgl. K8 S. 947 „Summary“, K9 S. 5267 „Abstract“ sowie S. 5271 li. Sp. le. Abs., K10 S. 7134 li. Sp. „Abstract“, K11 S. 156 li./re. Sp. übergreifender Absatz, K12 S. 809 „Summary“ sowie S. 812 re. Sp. le. Abs., K14 S. 667 re. Sp. „Summary“ und S. 671 re. Sp. le. Abs. und K16 S. 15 Abstract, S. 16 Fig. 1, S. 20 li. Sp. „Conclusion“). Explizit genannt werden in diesem Zusammenhang jedoch stets nur die Interleukine 1 oder 3 und die Wachstumsfaktoren CSF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF oder Erythropoietin als Einzelsubstanz bzw. Kombinationen von ausschließlich Interleukin-1 oder -3 bzw. GM-CSF mit den weiteren vorstehend genannten Cytokinen (vgl. K9 S. 5269 li. Sp. Abs. 2 bis re. Sp. Abs. 2; K10 S. 7134 „Abstract“; K11 S. 156 li./re. Sp. übergreifender Absatz). Anregungen

dahingehend, auch den Thrombozyten-Wachstumsfaktor als einen Wirkstoff in Erwägung zu ziehen, der alleine bzw. in Kombination mit weiteren Cytokinen ebenfalls erfolgreich dann eingesetzt werden kann, wenn der Fachmann vor die Aufgabe gestellt ist, die als Nebenwirkungen einer systemischen cytotoxischen Therapie auftretende hämatopoetische oder myeloide Toxizität zu verhindern, zu mildern oder umzukehren und es in Verbindung damit zu ermöglichen, die zu verabreichenden Dosen an cytotoxischen Mitteln zu erhöhen, werden dem Fachmann jedoch mit keinem dieser Dokumente oder den darüber hinaus im Verfahren genannten, aber nicht über den Inhalt der vorstehend genannten Dokumente hinausgehenden Druckschriften, auch nicht in deren Zusammenschau, gegeben. Im Übrigen hat auch die Klägerin ihren Einwand der mangelnden erfinderischen Tätigkeit im Hinblick auf Produkte, die das Cytokin Thrombozyten-Wachstumsfaktor enthalten, nicht weiter begründet.

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 92 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

gez.

Unterschriften