



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
7. Dezember 2010

...

3 Ni 52/08 (EU)
verbunden mit
3 Ni 14/09 (EU)

(AktENZEICHEN)

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 827 745
(DE 693 30 724)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 7. Dezember 2010 unter Mitwirkung des Richters Engels als Vorsitzenden, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster und der Richterinnen Prielzel-Funk und Dipl.-Chem. Dr. Münzberg

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 827 745 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits trägt die Beklagte.
- III. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrags vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 8. November 1993 beim Europäischen Patentamt angemeldeten, die Priorität der französischen Patentanmeldung 9213525 vom 10. November 1992 in Anspruch nehmenden und u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 0 827 745 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung am 5. September 2001 veröffentlicht worden ist. Vom Deutschen Patent- und Markenamt wird es unter der Nummer DE 693 30 724 T2 geführt. Das Streitpatent betrifft „Antitumorzusammensetzungen enthaltend Taxanderivate“. Es umfasst in der in französischer Sprache erteilten Fassung 13 Patentansprüche, die in der deutschen Übersetzung folgendermaßen lauten:

1. Kombinationen aus Taxotere und seinen Analoga mit alkylierenden Mitteln, Antimetaboliten, L-Asparaginase, Verbindungen, ausgewählt aus Procarbazin, Mitoxantron, Interferonen, Interleukinen, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind.
2. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die alkylierenden Mittel aus Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Hexamethylmelamin, Thiotepa oder Dacarbazin ausgewählt sind.
3. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Antimetaboliten aus Analoga von Pyrimidin, wie 5-Fluoruracil, Cytarabin und Analoga von Folsäure, ausgewählt aus Methotrexat, Indatrexat und Trimetrexat, ausgewählt sind.
4. Kombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiterhin Wachstumsfaktoren vom hämatopoietischen Typ enthalten.

5. Kombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie 10 bis 90 Gew.-% Taxotere enthalten.
6. Produkte, enthaltend Taxotere und mindestens eine therapeutisch nützliche Substanz, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen als Kombinationspräparat für eine gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Verwendung in der Krebstherapie.
7. Kombinationen aus Taxol und seinen alkylierenden Mitteln, Antimetaboliten, L-Asparaginase, verschiedenen Verbindungen, ausgewählt aus Procarbazin, Mitoxantron, Interferonen und Interleukinen.
8. Kombinationen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die alkylierenden Mittel aus Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Hexamethylmelamin, Thiotepa oder Dacarbazin ausgewählt sind.
9. Kombinationen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Antimetaboliten aus Analoga von Pyrimidin, wie 5-Fluoruracil, Cytarabin und Analoga von Folsäure, ausgewählt aus Methotrexat, Idatrexat und Trimetrexat, ausgewählt sind.
10. Kombinationen nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiterhin Wachstumsfaktoren vom hämatopoietischen Typ enthalten.
11. Kombinationen nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie 10 bis 90 Gew.-% Taxol enthalten.
12. Produkte, enthaltend Taxol und mindestens eine therapeu-

tisch nützliche Substanz, wie in einem der Ansprüche 7 bis 10 definiert, zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen als Kombinationspräparat für eine gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Verwendung in der Krebstherapie.

13. Verfahren zur Herstellung einer Kombination nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung von Brustkrebs, Eierstockkrebs oder Lungenkrebs.

Mit Beschluss vom 27. Januar 2010 sind die Nichtigkeitsklagen 3Ni 52/08(EU) und 3Ni 14/09 (EU) miteinander verbunden worden.

Die Klägerinnen machen geltend, das Streitpatent sei nicht rechtsbeständig, da sein Gegenstand nicht neu sei und nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Sie machen ferner unzureichende Offenbarung, im Sinne mangelnder Ausführbarkeit sowie im Hinblick auf die im Verfahren neu vorgelegten Patentansprüche gemäß Hilfsantrag HA 7 mangelnde ursprüngliche Offenbarung der beanspruchten Dreierkombination sowie unzulässige Erweiterung geltend.

Zur Begründung ihres Vorbringens verweisen die Klägerinnen auf folgende Dokumente:

KK1 EP 0 827 745 (Streitpatent)

KK1a WO 94/10995 A1

KK2 DE 693 30 724 T2

KK6, 6a Moser, K. und Stacher, A. (Hrsg): „Chemotherapie maligner Erkrankungen, 4. Aufl. 1989, Deutscher Ärzte-Verlag Köln S. 164 bis 171, S. 252 bis 261, 270 bis 279, 313 bis 319

- KK11 Hanauske, A. et al., Anti-Cancer Drugs, April 1992, 3,
S. 121 bis 124
- KK13 Rose, W. C., Anti-Cancer Drugs 1992, 3,
S.311 bis 321
- KK14 Bissery, M. C. et al., Proceedings of the American
Association for Cancer Research, March 1992, 33,
S. 443, Abstr. 2645
- KK16 Rowinsky, E. K. et al., Journal of the National Cancer
Institute 1991, 83, S. 1778 bis 1781
- KK20 Bissery, M. C. et al., Cancer Research 1991, 51,
S. 4845 bis 4852
- KK21 E. Mutschler (Hrsg): "Arzneimittelwirkungen", 6. Aufl.,
1991, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Stuttgart, S. 668 bis 674
- KK32 LoRusso, P. et al. in: Proceedings of the American As-
sociation for Cancer Research, März 1992, 33, Poster
G-1
- KK34 Holmes, F. A. et al., JNCI 1991, 83, S. 1797 bis 1805
- KK37, 37 a Schmoll, H.-J., Peters, H.-D. und Fink, U.(Hrsg):
„Kompendium internistische Onkologie“, Teil 2, 1987,

Springer Verlag Berlin, S.674 bis 681 und S.1158 bis 1169

KK41 Riou, J.-F. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1992, 187, S. 164 bis 170

KK50 WO 92/09589 A1

Die Klägerinnen beantragen,

das Europäische Patent EP 0 827 745 mit Wirkung für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen.

Hilfsweise beantragt sie,

die Klagen abzuweisen, soweit das Patent mit den in der mündlichen Verhandlung eingereichten Hilfsanträgen HA1 bis HA7 verteidigt wird.

Der Hilfsantrag HA1 umfasst 5 Patentansprüche, von denen die unabhängigen Patentansprüche 1 und 5 folgenden Wortlaut haben:

1. Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid oder Antimetaboliten zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen, wobei die Antimetaboliten Pyrimidina-

naloga sind, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind.

5. Produkte, enthaltend Taxotere und mindestens eine therapeutisch nützliche Substanz, wie in einem der Ansprüche 1 bis 2 definiert, zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen als Kombinationspräparat für eine gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Verwendung in der Krebstherapie.

Gemäß Hilfsantrag HA2 verteidigt die Beklagte das Streitpatent mit 4 Patentansprüchen. Die auf Kombinationen bzw. Produkte gerichteten unabhängigen Patentansprüche 1 und 4 unterscheiden sich gegenüber den entsprechenden Patentansprüchen 1 und 5 gemäß Hilfsantrag HA 1 durch eine Beschränkung der Wirkstoff-Gruppe der Antimetaboliten, die Pyrimidinanaloga sind, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind, auf den Wirkstoff 5-Fluoruracil.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 8 gemäß Hilfsantrag HA3, von denen die Patentansprüche 1 und 5 folgendermaßen lauten:

1. Verwendung von Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid zur Behandlung von Brustkrebs.
5. Kombinationen aus Taxotere mit 5-Fluoruracil zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen.

Gemäß Hilfsantrag HA4 verteidigt sie das Streitpatent mit 4 Patentansprüchen. Der Patentanspruch 1 lautet folgendermaßen:

1. Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag HA5. Im Unterschied zum Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag HA4 ist der Patentanspruch 1 auf die Verwendung der Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid zur Behandlung von Brustkrebs gerichtet.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent gemäß Hilfsantrag HA6. Der Patentanspruch 1 entspricht dem Patentanspruch 5 gemäß Hilfsantrag HA3 und unterscheiden sich vom Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag HA1 insofern, als er nur Kombinationen aus Taxotere mit 5-Fluoruracil betrifft.

Weiter hilfsweise verfolgt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 8 gemäß Hilfsantrag HA7, wobei die Patentansprüche 1, 2, 6 und 7 folgenden Wortlaut aufweisen:

1. Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid und Doxorubicin zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen.
2. Kombinationen aus Taxotere mit 5-Fluoruracil und alkylierenden Mitteln, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind, zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen.
6. Produkte, enthaltend Taxotere Mit Cyclophosphamid und Doxorubicin zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen als Kombinationspräparat für eine gleichzeitige, ge-

trennte oder zeitlich abgestufte Verwendung in der Krebstherapie.

7. Produkte, enthaltend Taxotere mit 5-Fluoruracil und alkylierenden Mitteln, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind, als Kombinationspräparat für eine gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Verwendung in der Krebstherapie.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen und verweist zur Stütze ihres Vorbringens auf folgende Dokumente:

- BB1 Römpp Online, Stichwort "Alkylierende Substanzen", Stand: März 2002
- BB2 Forth, W. et al. (Hrsg.): "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", 6. Aufl., 1996, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, S. 732 bis 733
- BB3 Knapp, R. C. und Berkowitz, R. S.(Hrsg): „Gynecologic Oncology“, 1986, Macmillan Publishing Company New York, S. 291
- BB4 Slevin, M. L. und Staquet, M. J. (Hrsg.): "Randomized Trials in Cancer", Vol. 15, 1986, Raven Press New York, S. 409
- BB5 Gusberg, S. B., Shingleton, H. M. und Deppe, G. (Hrsg): „Female Genital Cancer“, 1988, Churchill Livingstone New York, S. 376
- BB6 Bannasch, P. (Hrsg): "Cancer Therapy", 1989, Springer-Verlag Berlin, S. 91 bis 92, 1 Seite „Summary of Discussion: Session 4“
- BB7 Haskell, Ch. M. (Hrsg): "Cancer Treatment", 3rd Ed., 1990, W. B. Saunders Company Philadelphia, S. 26
- BB8 Deppe, G. (Hrsg): "Chemotherapy of Gynecologic Cancer", 2nd Ed., 1990, Wiley-Lyss New York, S. 132, 139, 169 und 170
- BB9 Sharp, F., Mason, W. P. und Leake, R. E. (Hrsg): "Ovarian Cancer", 1990, Chapman and Hall Medical Ltd.London, S. 295 bis 296
- BB10 Bender, H. G. (Hrsg): „Gynäkologische Onkologie“ 2. Aufl., 1991, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 387, 389

- BB11 Blackledge, G. R. P., Jordan, J.A. und Shingleton, H. M. (Hrsg): "Textbook of Gynecologic Oncology", 1991, W. B. Saunders Company Ltd. London, S. 86
- BB12 Bissery, M. C. et al., Seminars in Oncology 1995, 22, S. 3 und 5
- BB13 Hahn, S. M. et al., Cancer 1993, 72, S. 2705 bis 2711
- BB15 EP 0 827 745 A1
- BB16 Presseerklärung Sanofi-Aventis Deutschland vom 11. Februar 2008: „Frühes Mammakarzinom Anthrazyklin-frei behandeln“
- BB17 Ärzte-Zeitung, 05. 02. 2008 „Mit Docetaxel leben Brustkrebs-Kranke länger“ - 1 Seite
- BB18 Gutachterliche Stellungnahme Prof. Dr. W. Eiermann vom 29. November 2010, einschließlich Exhibit I bis IX
- BB19 Markmann, M., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1993, 119, S. 439 bis 440
- BB20 McClay, E. F. und Hunger, K., Critical Reviews in Oncology/Hematology, 1991, 11, S. 299 bis 314
- BB21 Rowinsky, E. K., The Annals of Pharmacotherapy, 1994, 28, S. S18 bis S22
- BB22 Klaassen, U. und Seeber, S., Medizinische Klinik, 1994, 89, S. 677 bis 679
- BB23 Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Taxotere): S. 27 und 31
- BB24 Römpp-Online, Version 3.8, Stichwort "Capecitabin", „Fluoruracil“, "Pyrimidin"; Wikipedia, Stichwort "Capecitabin"
- BB25 Presseerklärung Sanofi-Aventis vom 14. Januar 2009
- BB26 Van Cutsem, E. et al., J. Clin. Onc. 2006, 24, S. 4991 bis 4997
- BB27 Auszüge (2 Seiten) aus einer klinischen Studie der Phase III zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen mit Docetaxel
- BB28 Waud, W. R. et al., Cancer Chemother Pharmacol 1992, 31, S. 255 bis 257 (= KK17)
- BB29 Arbut, S. G, Tagungsband "Second National Cancer Institute Workshop on Taxol and Taxus", September 23 - 24, 1992, S. 9 bis 11; Shuler, M. L. et al, ibido, S. 34 bis 37; Rose, W. C., ibido, S. 67 bis 68; Fett-Neto, A.G

und DiCosmo, F., ibido, S. 114 - Poster B1; Zhu, X.-X. et al., ibido, S. 135 - Poster D-12; Ojima, I. et al., ibido, S. 138 - Poster E-2.

Wegen des weiteren Vorbringens der Parteien sowie des Wortlauts der weiteren Patentansprüche gemäß den Hilfsanträgen HA1 bis HA7 wird auf die Akten verwiesen.

Entscheidungsgründe

Die Klagen sind zulässig und begründet.

Der von den Klägerinnen geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit führt zur Nichtigklärung des Streitpatents (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a i. V. m. Art. 54, 56 EPÜ).

I.

1. Das Streitpatent betrifft Kombinationen von Taxol, Taxotere und ihren Analoga und therapeutisch nützlichen Substanzen zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen, diese Kombinationen aufweisende Produkte sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen (vgl. Streitpatent KK1 Beschreibung S. 2 Abs. 0001 sowie Patentansprüche 1, 12 und 13).

Den einführenden Angaben in der Streitpatentschrift folgend, besitzen Taxol, Taxotere und ihre Analoga beachtliche antitumorale und antileukämische Eigenschaften, die insbesondere bei der Behandlung von Eierstockkrebs, Brustkrebs oder Lungenkrebs nützlich sind. Dabei liegen die verwendeten Dosen üblicherweise, abhängig von den zu behandelnden Personen, bei intraperitonealer Verabreichung in einem Bereich zwischen 1 und 10 mg/kg und bei intravenöser Verabreichung in einem Bereich zwischen 1 und 3 mg/kg. Ferner - so wird in der Streit-

patentschrift zudem ausgeführt - sei als Kombination von Taxol mit Zytostatika zum maßgeblichen Zeitpunkt die Kombination von Taxol mit Cis-Platin bekannt gewesen (vgl. KK1 S. 2 Abs. [0002] bis [0005]).

2. Vor diesem Hintergrund ist die dem Streitpatent zugrunde liegende objektive Aufgabe darin zu sehen, Zusammensetzungen bereitzustellen, mit denen die Wirksamkeit von Taxol, Taxotere und ihren Analoga deutlich verbessert wird (vgl. Streitpatentschrift KK1 S. 2 Abs. [0006]).

1.3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß dem erteilten Patentanspruch 1 durch

1. Kombinationen aus
2. Taxotere und seinen Analoga mit
3. Verbindungen, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind, ausgewählt aus:
 - 3.a. alkylierenden Mitteln,
 - 3.b. Antimetaboliten,
 - 3.c. L-Asparaginase,
 - 3.d. Procarbazin,
 - 3.e. Mitoxantron,
 - 3.f. Interferonen,
 - 3.g. Interleukinen.

Gemäß dem nebengeordneten Patentanspruch 7 wird diese Aufgabe ferner gelöst durch

1. Kombinationen von
2. Taxol und seinen Analoga
und
- 3.a. alkylierenden Mitteln,
- 3.b. Antimetaboliten,
- 3.c. L-Asparaginase,
- 3.d. Procarbazin,

- 3.e. Mitoxantron,
- 3.f. Interferonen und
- 3.g. Interleukinen.

Diese Aufgabe wird im weiteren nach den nebengeordneten Patentansprüchen 6 und 12 durch Produkte gelöst, die solche Kombinationen enthalten, zur zeitlich gleichzeitigen, getrennten oder abgestuften Verwendung in der Antikrebstherapie.

Ferner wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 13 durch ein Verfahren zur Herstellung einer Kombination zur Behandlung von Brustkrebs, Eierstockkrebs oder Lungenkrebs gelöst.

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team aus zu mindest einem Pharmakologen und einem auf dem Gebiet der Onkologie forschenden Mediziner, mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Krebstherapie bzw. in der Entwicklung von onkologischen Arzneimitteln (vgl. BGH GRUR 2010, 607, 611, Tz. 70 - Fettsäurezusammensetzung; GRUR 2010, 123, 125, Tz. 27 - Escitalopram; BGH GRUR 2007, 404, 406, Tz. 26 - Carvedilol II).

II.

Die erteilten Patentansprüche 1 bis 13 gemäß Hauptantrag erweisen sich mangels Patentfähigkeit als nicht bestandsfähig.

1. Es kann als nicht entscheidungswesentlich dahingestellt bleiben, inwiefern die von den Klägerinnen geltend gemachte mangelnde Ausführbarkeit der Erfindung für den Fachmann tatsächlich gegeben ist. Denn der Gegenstand gemäß den erteilten Patentansprüchen 1 bis 13 fällt bereits deshalb der Nichtigkeit anheim, weil nicht nur die Kombinationen gemäß Patentanspruch 7 sowohl gegenüber der im Dokument KK32 genannten Kombination von Taxol mit 5-Fluorouracil und gegenüber der in der Veröffentlichung KK 34 beschriebenen getrennten, zeitlich abge-

stufen Verabreichung von Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Taxol (vgl. S. 1800 re. Sp. Abs. 3 bis S. 1801 li. Sp. Abs. 2 i. V. m. Tab. 3) nicht mehr neu ist, sondern auch den Kombinationen aus Analoga von Taxol und Taxotere und den in den jeweiligen nebengeordneten Patentansprüchen 1 und 7 genannten Wirkstoffen gegenüber der von den Klägerinnen als Entgegenhaltung KK50 eingereichten WO 92/09589 A1 die Neuheit fehlt.

2. Die PCT-Anmeldung KK50 betrifft Verfahren zur Herstellung von Taxan-Derivaten, diese Derivate sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten (vgl. Patentansprüche 1, 8 und 9 sowie Beschreibung S. 1 Z. 4 bis S. 2 Z. 5 und S. 37 Z. 29 bis S. 38 Z. 4). Die dort offenbarten Taxan-Derivate besitzen eine bemerkenswerte, die Proliferation anormaler Zellen verschiedener Organe hemmende Wirkung, weshalb sie in diesem Dokument als zur Behandlung von Patienten mit neoplastischen Erkrankungen geeignet beschrieben werden. Im Zusammenhang damit werden sodann u. a. die Lunge sowie Krebserkrankungen der Eierstöcke und der Brust genannt (vgl. S. 37 Z. 5 bis 14). Diese Verbindungen können - den Ausführungen in dieser Druckschrift weiter folgend - auch neben anderen neoplastischen Arzneimitteln, somit in Kombination mit diesen, verabreicht werden. Genannt als dafür in Betracht zu ziehende Zytostatika werden ebenso wie in den streitpatentgemäßen Patentansprüchen 1 und 7 alkylierende Mittel, Antimetaboliten, L-Asparaginase, Procarbazin, Interferone und Interleukine (vgl. S. 38/39 übergreifender Absatz). Damit aber sind mit diesem Dokument jedenfalls jene Kombinationen gemäß den erteilten Patentansprüchen 1 und 7 vorbeschrieben, die die Analoga von Taxotere oder Taxol betreffen.

Die Patentansprüche 1 und 7 sind daher wegen mangelnder Neuheit nicht rechtsbeständig.

3. Die nebengeordneten Patentansprüche 6 und 12 betreffen Produkte der in den erteilten Patentansprüchen 1 und 7 genannten Kombinationen zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Verwendung. Auch diese sind im Dokument KK50

vorbeschrieben, denn gemäß Patentanspruch 9 werden pharmazeutische Zusammensetzungen beansprucht, die die in dieser Schrift angegebenen Derivate zusammen mit pharmazeutische inerten oder physiologisch aktiven Mitteln enthalten. Näher beschrieben wird die Herstellung solcher Zusammensetzungen in der Beschreibung auf Seite 38, Zeile 8 bis 18. Da aus der Druckschrift KK50 zudem nicht ersichtlich ist, dass die Verabreichung der dort beschriebenen Kombinationen einem anderen Schema folgt, als es den Behandlungen mit Zytostatika üblicherweise zugrunde gelegt wird, nämlich einer anderen als einer gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Verabreichung, betreffen die Patentansprüche 6 und 12 keinen anderen Sachverhalt, als er mit den erteilten Patentansprüchen 1 und 7 vorliegt, weshalb die zu diesen Patentansprüchen dargelegten Gründe hier ebenfalls vollumfänglich gelten.

Die Gegenstände der Patentansprüche 6 und 12 sind daher ebenfalls mangels Neuheit nicht rechtsbeständig.

4. Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in den Gegenständen der nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 5 und 8 bis 11 und des nebengeordneten Patentanspruches 13 zu erkennen. Die Beklagte hat i. V. m. diesen gemäß Hauptantrag verteidigten Patentansprüchen in der mündlichen Verhandlung nicht mehr vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Diese Patentansprüche, deren selbständiger patentfähiger Gehalt von den Klägerinnen unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt wurde, fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen HA1 bis HA7 erweisen sich ebenfalls als nicht patentfähig.

1. Es kann auch hier dahingestellt bleiben, inwiefern der Vortrag der Klägerinnen zutrifft, dem Gegenstand gemäß den jeweils verteidigten Patentansprüchen nach den Hilfsanträgen HA1 bis HA7 fehle es an der Ausführbarkeit, bzw. die in den nebengeordneten Patentansprüchen 1 und 2 gemäß Hilfsantrag HA7 angegebenen Dreierkombinationen seien so nicht ursprünglich offenbart. Ebenso kann dahingestellt bleiben, inwiefern der Einwand der Klägerinnen zutrifft, wegen der Nennung des von den erteilten Patentansprüchen nicht erfassten Antibiotikums Doxorubicin als Komponente der mit dem Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag HA7 beanspruchten Wirkstoff-Kombinationen liege eine unzulässige Erweiterung vor. Denn auch die Bereitstellung der Gegenstände in den verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen HA1 bis HA7 beruht jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

2. Die Patentansprüche 1 bis 5 gemäß Hilfsantrag HA1 entsprechen den erteilten Patentansprüchen 1 und 3 bis 6 gemäß Hauptantrag mit der Ausnahme, dass die mit den Patentansprüchen 1 und 2 beanspruchten Kombinationen und somit auch die mit Patentanspruch 5 beanspruchten Produkte ausschließlich Kombinationen betreffen, die neben Taxotere Cyclophosphamid oder Antimetaboliten, die Pyrimidinanaloga sind, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind bzw. das Pyrimidinanaloga 5-Fluorouracil als Komponenten aufweisen.

2.1. Die Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid oder Antimetaboliten gemäß Patentanspruch 1 fallen der Nichtigkeit anheim, weil diese Wirkstoff-Kombinationen zwar neu sein mögen, ihre Bereitstellung aber kein erfinderisches Zutun erfordert.

Der semisynthetische, antitumorale Wirkstoff Taxotere gehört der Substanzgruppe der Taxane an, einer Wirkstoffgruppe, die sich von allen weiteren zum maßgeblichen Zeitpunkt bekannten Zytostatika darin unterscheidet, dass ihre tumorhemmende Wirkung auf eine Hemmung der Depolymerisation der Mikrotubuli zurückgeführt wird. Zum Auffinden einer Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe, nämlich Zusammensetzungen aufzufinden, die die Wirksamkeit von Taxotere verbessern, wird sich der Fachmann an dem Stand der Technik orientieren, der sich mit dieser Wirkstoffgruppe befasst, d. h. in diesem Fall an jenem Stand der Technik, der Taxol betrifft. In der Gruppe der Taxane waren es bis dahin nämlich nur zwei als bemerkenswert aktiv erkannte Wirkstoffe, auf die das Augenmerk der Fachwelt gerichtet war: Taxol und Taxotere (vgl. z. B. auch KK20 S. 4845 li./re. Sp. „Introduction“). Dem Fachmann war mit dem Poster G-1 der Autoren P. Rouso et al. (= KK32) daher bekannt, dass Taxol bereits Gegenstand von Studien mit einer dem Streitpatent vergleichbaren Zielsetzung war. Berichtet wird dort von Versuchen, die mit Kombinationen von Taxol mit 5-Fluorouracil (5FU), Adriamycin sowie Cyclophosphamid (= Cytosan) durchgeführt worden sind. Gezeigt hat sich dabei, dass eine Kombination mit 5-Fluorouracil unter den dort gewählten Bedingungen zwar zu keinem synergistischen Effekt führte sowie eine überlappende Toxizität aufwies. Gezeigt hatte sich aber auch, dass die erforderliche Dosierung von Taxol zur Erzielung einer mit dem Einzelwirkstoff erreichbaren Wirkung reduziert werden konnte und mit diesen Wirkstoffen zudem keine Kreuzresistenz beobachtet werden konnte. Im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, das in diesem Poster als Komponente einer Dreierkombination zusammen mit Taxol und Adriamycin beschrieben wird, erwies es sich ferner, dass bereits mit der höchsten nicht-toxischen Dosierung eine hohe Aktivität beobachtet werden konnte, die geringfügig über der von Taxol kombiniert mit Adriamycin lag, wobei deren Gabe allerdings nach einem anderen Schema erfolgte, entsprechend einer alternierenden Verabreichung. Mit dieser Veröffentlichung wird dem Fachmann somit nicht nur der Hinweis vermittelt, dass die Fachwelt die Zytostatika 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Adriamycin vor dem Prioritätstag des Streitpatentes bereits für eine Kombination mit einem Wirkstoff aus der Substanzgruppe der Taxane ins Auge gefasst hatte, sondern auch, dass sich Kombinationen von Taxol

mit 5-Fluorouracil oder Cyclophosphamid in ersten Versuchen zumindest in einigen der mit der Kombination von Wirkstoffen angestrebten Verbesserungen als vorteilhaft erwiesen hatten.

Bei den in der Veröffentlichung KK32 genannten Kombinationspartnern des Taxols, den Zytostatika 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid, handelt es sich im Übrigen – und dies ist dem Fachwissen zuzurechnen (vgl. KK6, 6a S. 256 Tab. 59 i. V. m. S. 257 bis 260 Tab. 60 bis 63 und 65, S. 271 Tab. 70, S. 272 Abs. 4, S. 274/275 übergreifender Absatz i. V. m. S. 273 bis 276 Tab. 71 bis 77 sowie S. 315 Tab. 113, S. 316 Abs. 2 und 6 i. V. m. S. 317 Tab. 114 und 116 sowie KK21 S. 669 li. Sp. Abs. 4 1. Satz sowie S. 673 re. Sp. Abs. 4) - um zum maßgeblichen Zeitpunkt in der Praxis bereits etablierte, gebräuchliche Wirkstoffe, die in vielfältigen Kombinationen untereinander sowie mit weiteren Zytostatika zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden.

In Anbetracht dieses Standes der Technik ist es nahe liegend, zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe die in der Veröffentlichung KK32 beschriebenen Kombinationen von Taxol als Anregung aufzugreifen und die dort genannten Zytostatika auch für Kombinationen mit dem Taxan-Derivat Taxotere in Erwägung zu ziehen.

Insbesondere bedurfte es bereits deshalb keines erfinderischen Zutuns, die in der Veröffentlichung KK32 genannten Zytostatika auch für Kombinationen mit Taxotere in Betracht zu ziehen, weil dem Fachmann mit Taxotere zum Prioritätszeitpunkt bekanntlich ein Taxan-Derivat zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen zur Verfügung stand, das nicht nur ebenfalls bereits im Blickpunkt der Fachwelt stand, wie die Berichte über klinische Studien der Phase I und Überlegungen zu Studien der Phase II zeigen, vgl. z. B. KK11 S. 123 re. Sp. 3. Abs. S. 124 li. Sp. 3. Abs.). Eine Veranlassung diesen Wirkstoff in seine Überlegungen einzubeziehen, hatte er auch deshalb, weil Taxotere eine erheblich bessere antitumorale Aktivität als Taxol aufweist und in einem geringeren Maße zur Ausbildung von Kreuzresistenzen mit anderen Zytostatika neigt (vgl. z. B. KK41 S. 164 Zusammenfas-

sung, S. 167 Abs. 2 i. V. m. Tabelle III sowie S. 168 Abs. 3 bis S. 169 Abs. 1). Damit konnte der Fachmann bereits mit dem Austausch von Taxol gegen sein Derivat Taxotere von vornherein mit einer besseren antitumoralen Wirkung von Zusammensetzungen, wie sie in der Veröffentlichung KK32 genannt werden, ausgehen.

Aber auch die in der Publikation KK32 genannten Wirkstoffe 5-Fluorouracil bzw. Cyclophosphamid für eine Kombination mit Taxotere zur Lösung der vorliegenden Aufgabe vorzuschlagen, erforderte keine Überlegungen erfinderischer Art. 5-Fluorouracil war dem Fachmann nämlich nicht nur in Kombination mit weiteren Zytostatika als zur Behandlung insbesondere von Mammakarzinomen und Ovarialkarzinomen bekannt. Dieser Wirkstoff hatte sich insbesondere auch als die wirksamste Monosubstanz bei der Behandlung kolorektaler Karzinome erwiesen. Allerdings war mit diesem Wirkstoff alleine dennoch nur eine Remissionsrate um 20 % erzielbar, weshalb die Fachwelt auch hier u. a. die Kombination mit weiteren Zytostatika als einen Weg sah, die Therapieergebnisse weiter zu verbessern (vgl. KK37a S. 675 Abs. 3 bis 5 i. V. m. 3. Spiegelstrich). Auch Taxotere hatte sich gegenüber Colonadenokarzinomen als sehr sensitiv erwiesen (vgl. KK20 S. 4847 li. Sp. Abs. 5 bis re. Sp. Abs. 4). Zudem waren mit diesem Wirkstoff und 5-Fluorouracil - wie in der Veröffentlichung KK32 und im Zusammenhang mit den in dem Artikel KK20 der Autoren Bissery, M.-C. et al. beschriebenen Studien angegeben - keine Kreuzresistenzen beobachtet worden (vgl. KK20 S. 4850 Abs. 4). Nachdem dem Fachmann mit diesen beiden Zytostatika somit Wirkstoffe zur Verfügung standen, die als mit der höchsten bekannten Aktivität bzw. als sehr aktiv zur Behandlung von Colonadenokarzinomen beschrieben werden, in diesem Fall zudem keine Kreuzresistenzen zu befürchten sind, ferner die Kombinationstherapie im Stand der Technik – wie vorstehend im Zusammenhang mit dem Dokument KK6a dargelegt - einer der einzuschlagenden Wege zur weiteren Wirkungssteigerung vorgeschlagen wird, bedarf es keiner erfinderischen Tätigkeit, das in der Veröffentlichung KK32 bereits als Kombinationspartner von Taxol genannte 5-Fluorouracil auch in Kombination mit dessen Derivat Taxotere ins Auge zu fassen.

Ebenso kann angesichts der gegebenen Sachlage keine erfinderische Leistung darin gesehen werden, ausgehend von der Veröffentlichung KK32 Cyclophosphamid als Komponente einer Kombination mit Taxotere zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe in Erwägung zu ziehen.

Gemäß den Angaben in der Veröffentlichung KK32 hatte sich gezeigt, dass die Zytostatika Adriamycin (= Doxorubicin) und Cyclophosphamid auch mit Taxol eine Kombination bilden, die eine sehr gute antitumorale Aktivität aufweist. Diese Aktivität ist mit einem \log_{10} der abgetöteten Zellen von 6,3 geringfügig höher, als die - allerdings unter veränderten Bedingungen, die einer alternierenden Verabreichung entsprechen - mit einem \log_{10} der abgetöteten Zellen von 6,2 für Taxol und Adriamycin ermittelten (vgl. dazu auch Streitpatentschrift KK2 S. 3 Abs. 3, insbesondere letzter Satz). Beide Zytostatika stellen - wie vorstehend bereits ausgeführt - zum maßgeblichen Zeitpunkt in der Behandlung neoplastischer Erkrankungen etablierte und häufig verabreichte Wirkstoffe dar, die bereits zum Prioritätszeitpunkt vor allem im Zusammenhang mit der Behandlung von Lungen-, Mamma- und Ovarialkarzinomen gebräuchlich waren. Da sich im Rahmen der Therapie dieser Erkrankungen aber ebenfalls erwiesen hat, dass die Monotherapie nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen führte, wurde auch auf diesem Indikationsgebiet der Kombinationstherapie der Vorrang gegeben. Dabei bewährten sich insbesondere Kombinationen, die Cyclophosphamid zu einem ihrer Bestandteile zählen (vgl. KK6a S. 255 Abs. 3 letzter Satz, S. 256 Tabelle 59 und vorletzter Absatz bis S. 257 Abs. 3, S. 271 Tabelle 70 i. V. m. S. 272 Abs. 2 und 4). Zu ersehen ist dies insbesondere daran, dass Wirkstoff-Kombinationen, die Doxorubicin (= Adriamycin) enthielten, sich zur Behandlung des Mamma- und des Ovarialkarzinoms dann als die wirksamsten herausstellten, wenn sie als weitere Komponente Cyclophosphamid aufwiesen (vgl. KK6a S. 274/275 übergreifender Absatz sowie S. 315 Tabelle 113 i. V. m. S. 316 Abs. 2, 5 und 6). Eine erfinderische Überlegungen erfordernde Auswahl unter den beiden in der Publikation KK32 genannten Zytostatika Doxorubicin (= Adriamycin) und Cyclophosphamid war daher nicht erforderlich. In Kenntnis dieses Sachstandes war der Fachmann daher auch im Fall des Cyclophosphamid dazu veranlasst, wollte er eine weitere Zusammensetzung

mit Wirkstoffen bereitstellen, die über das für Taxane charakteristische Wirkprinzip verfügen bzw. die eine gegenüber Taxotere verbesserte Wirksamkeit besitzen, den bereits gemäß der Veröffentlichung KK32 für eine Kombination mit Taxol ins Auge gefassten Wirkstoff Cyclophosphamid ebenso für eine Kombination mit Taxotere in Erwägung zu ziehen. Dies trifft umso mehr zu, als sich Taxotere selbst ebenfalls insbesondere gegenüber Brust- Eierstock- und Lungenkarzinomen als beachtenswert aktiv, zudem aber auch aktiver als Taxol erwiesen hatte (vgl. KK11 S. 121 li. Sp. Zusammenfassung, S. 122 re. Sp. Abs. 3, S. 123 re. Sp. Abs. 1 sowie S. 123/124 übergreifender Absatz und S. 124 li. Sp. le. Abs.). Inwiefern diese Kombination sodann tatsächlich die angestrebten Eigenschaften bzw. Vorteile aufweist, konnte der Fachmann sodann anhand von Versuchen ermitteln, deren Anlegung und Durchführung der Routinetätigkeit zuzurechnen sind, denn die Durchführung solcher Versuche stellt eine wesentliche Voraussetzung für die weitere Entwicklung jedes Wirkstoff-Kombinationen enthaltenden Arzneimittels dar.

Nachdem somit bereits die Kombination der Wirkstoffe für den Fachmann nahe liegend war, kann - wie in den BGH-Entscheidungen "Kosmetisches Sonnenschutzmittel" und „Fettsäurezusammensetzung“ (vgl. BGH GRUR 2003, 317 Ls sowie BGH GRUR 2010, 607, 612 Abs. [80]) ausgeführt - auch der von der Beklagten geltend gemachte synergistische Effekt nichts zur Begründung der erfindерischen Tätigkeit beitragen.

Der Einwand der Beklagten, der Fachmann habe keine Motivation gehabt, mit den in der Publikation KK32 angegebenen Kombinationen weiterzuarbeiten bzw. 5-Fluorouracil oder Cyclophosphamid als Kombinationspartner für Taxotere in Betracht zu ziehen, weil zum einen die Kombination von Taxol mit 5-Fluorouracil keinen Synergismus gezeigt habe und eine Überlappung der Toxizität beider Wirkstoffe vorliege, zum anderen die Anwesenheit von Cyclophosphamid in der Dreierkombination gemäß den dort angegebenen Versuchsergebnissen ohne Bedeutung sei, kann zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen. Dem Fachmann ist bekannt, dass die Wirksamkeit und die zu beobachtende Toxizität vom

Verabreichungsschema und von der Sensibilität der Tumorzellen abhängig sind (vgl. KK32 10., 11., 14. und 15. Satz sowie KK13 S. 314 Tab. 2, S. 316 Tab. 3 und 4 sowie S. 320 re. Sp. Abs. 2). Er wird daher alleine aufgrund der in der Veröffentlichung unter den dort gewählten Versuchsbedingungen im Zusammenhang mit 5-Fluorouracil beobachteten überlappenden Toxizität bzw. dem nicht zu beobachtenden Synergismus nicht davon abgehalten, sich mit diesem Wirkstoff als Kombinationspartner mit einem Taxan-Derivat zu beschäftigen. Vielmehr wird ihn sogar die Feststellung, es seien keine Kreuzresistenzen mit Taxol beobachtet worden und die Dosierung der Wirkstoffe könne zur Erzielung einer der Monosubstanz vergleichbaren Aktivität verringert werden - eine Maßnahme die bekanntlich gegebenenfalls mit dem Vorteil einer Verringerung von Nebenwirkungen verbunden ist - die Anregung vermitteln, sich mit solchen Kombinationen weiter zu befassen. Dies trifft ebenso für Cyclophosphamid zu. Die in dem Poster KK32 angegebenen Ergebnisse für die neben Taxol und Cyclophosphamid auch Adriamycin aufweisende Dreierkombination sind nämlich nicht ohne weiteres mit den dort gleichfalls angegebenen Ergebnissen einer Zweierkombination aus Taxol und Adriamycin vergleichbar. Diese wurden nämlich unter anderen Bedingungen, entsprechend einem anderen Verabreichungsschema, ermittelt. Der Fachmann wird somit auch nicht von der unter den gewählten Bedingungen zu beobachtenden hohen Aktivität der Kombination Taxol/Adriamycin auf eine Bedeutungslosigkeit von Cyclophosphamid in der dort genannten, ebenfalls sehr aktiven Dreierkombination rückschließen. Dies trifft um so mehr zu, als sich die Kombination Taxol/Adriamycin in Untersuchungen anderer Forschungsgruppen - wiederum unter den dort gewählten Laborbedingungen - ebenso wie die Kombinationen Taxol/Cyclophosphamid im Vergleich zur aktivsten Einzelsubstanz der jeweiligen Kombination als nicht wirksamer erwiesen hat (vgl. KK13 S. 311 li. Sp. Zusammenfassung, S. 318 re. Sp. Abs. 2. und S. 320 re. Sp. Abs. 2 vorle. Satz). Angesichts dieser unterschiedlichen Ergebnisse aus verschiedenen Studien und der - wie vorstehend ausgeführt - in der Praxis in Wirkstoff-Kombinationen beobachteten hohen Aktivität von Cyclophosphamid, wird der Fachmann daher dem in der Publikation KK32 genannten Zytostatikum seine Aufmerksamkeit zuwenden. Er wird davon auch nicht, wie die Beklagte in diesem Zusammenhang ferner vorge-

tragen hat, von einer ähnlichen Toxizität der beiden Wirkstoffe Taxotere und Cyclophosphamid abgehalten. Wie vorstehend bereits dargelegt, ist es dem Fachmann bekannt, die Toxizität von Zytostatika-Kombinationen durch die Wahl des Verabreichungsschemas zu minimieren. Ihm war überdies bekannt, dass gerade solche Nebenwirkungen, wie sie im Rahmen einer Behandlung mit Taxol oder Taxotere auftreten auch mit dem Einsatz von Kolonie stimulierenden Faktoren reduziert werden können (vgl. z. B. KK34 S. 1804 re. Sp. Abs. 5 oder KK16 S. 1779 re. Sp. Abs. 1 le. Satz sowie Abs. 2 4. Satz von unten). Im Übrigen enthält die Streitpatentschrift selbst keine Angaben bezüglich der Toxizität der dort beschriebenen Wirkstoff-Kombinationen.

Die Beklagte hat ferner vorgetragen, der Fachmann habe Kombinationen mit Taxotere nicht in Erwägung gezogen, weil Taxotere zum maßgeblichen Zeitpunkt noch nicht zugelassen gewesen sei, und der Stand der Technik auch keine Angaben hinsichtlich einer Kombinationstherapie mit Taxotere enthalte. Diese Argumente können den Senat ebenso wenig überzeugen, wie ihr Vortrag, der Fachmann ziehe für die Bereitstellung neuer Wirkstoff-Kombinationen nur solche Wirkstoffe in Betracht, die bereits ausgetestet seien, was für Taxotere aber nicht zutrefte, nachdem mit diesem Wirkstoff zum Prioritätstag lediglich klinische Studien der Phase I vorgelegen hätten. Dieser Argumentation der Beklagten steht entgegen, dass bereits Kombinationen von Taxotere mit weiteren Zytostatika vor dem Prioritätstag des Streitpatentes an transplantierten Tumoren bei Mäusen untersucht worden sind (KK14 S. 443 Abstract 2645). Dies zeigt, dass die Fachwelt den noch nicht zugelassenen und bis dahin lediglich in der klinischen Phase I untersuchten Wirkstoff Taxotere für Kombinationen mit weiteren Zytostatika sehr wohl bereits in Betracht gezogen hatte. Diese Vorgehensweise, nämlich die Austestung eines Wirkstoffes unter verschiedenen Bedingungen im Labor, bevor weitere, aufwändige, teure und mit einem hohen Risiko behafteten Studien an Menschen folgen, entspricht zudem üblicher Vorgehensweise im Zusammenhang mit der Suche nach geeigneten Arzneimitteln. Die Argumentation trifft vorliegend aber auch deshalb nicht zu, weil dem Fachmann mit Taxotere eine gegenüber Taxol besser wirkende Alternative zu Verfügung stand (vgl. KK11 S. 124 li. Sp. 3. Abs. und KK41

S. 168/169 „Discussion“). Der Hinweis in der Veröffentlichung KK16 S. 1779/1780 re./li. Sp. übergreifender Satz, Taxotere könne möglicherweise die Aktivität von Taxol nicht aufweisen, kann den Vortrag der Beklagten ebenfalls nicht stützen. In später veröffentlichten Publikationen, wie z. B. der Veröffentlichung KK11 wird diese Aussage widerlegt und Taxotere nicht nur als wirksamer als Taxol beschrieben, es wird zu diesem Zeitpunkt bereits für die klinische Phase II ins Auge gefasst (vgl. KK11 S. 121 li. Sp. Zusammenfassung, S. 123/124 re./li.Sp. übergreifender Absatz und S. 124 li. Sp. 3. Abs.).

Der Patentanspruch 1 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht rechtsbändig.

2.2. Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in dem nebengeordneten, Produkte von Kombinationen aus Taxotere mit mindestens einer Substanz ausgewählt aus Cyclophosphamid oder Antimetaboliten gemäß Patentanspruch 1 bzw. 5-Fluorouracil gemäß Patentanspruch 2 betreffenden Patentanspruch 5 oder den rückbezogenen Patentansprüchen 2 bis 4 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Dies ist auch für den Senat nicht ersichtlich. Diese Patentansprüche, deren selbständiger erfinderischer Gehalt von den Klägerinnen unter Angabe von Gründen in Abrede gestellt worden ist, fallen daher ebenfalls der Nichtigkeit anheim.

3. Die Patentansprüche 1 bis 4 gemäß den Hilfsanträgen HA2, HA4 und HA6 bzw. 1 bis 8 gemäß Hilfsantrag HA3 unterscheiden sich von den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag HA1 insofern, als mit ihnen nunmehr Kombinationen beansprucht werden, die entweder nur Taxotere und Cyclophosphamid oder 5-Fluorouracil enthalten. Die Patentansprüche 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag HA3 sind zudem nunmehr auch auf die Verwendung von Kombinationen aus Taxotere und Cyclophosphamid zur Behandlung von Brustkrebs gerichtet. Diese Patentansprüche entsprechen im Wortlaut den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag HA5.

Diese Änderungen führen zu keiner anderen Beurteilung der Patentfähigkeit. Die Patentansprüche mögen im Hinblick auf den Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag HA1 damit zwar beschränkt worden sein. Sie betreffen aber keinen anders zu bewertenden Sachverhalt. Denn die Patentansprüche dieser Hilfsanträge betreffen weiterhin die aus dem Stand der Technik - auch für die jeweils genannten Indikationen - nahe gelegten Kombinationen aus Taxotere mit Cyclophosphamid oder 5-Fluorouracil. Die zum Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag HA1 dargelegten Nichtigkeitsgründe treffen daher hier jeweils ebenso zu.

4. Der Hilfsantrag HA7 umfasst 8 Patentansprüche. Die nebengeordneten, Kombinationen betreffenden Patentansprüche 1 und 2 unterscheiden sich vom erteilten Patentanspruch 1 darin, dass sie auf Kombinationen gerichtet sind, die zwingend drei Wirkstoffe - gemäß Patentanspruch 1 neben Taxotere Cyclophosphamid und Doxorubicin, gemäß Patentanspruch 2 5-Fluorouracil und alkylierende Mittel, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen nützlich sind - enthalten. Die rückbezogenen bzw. nebengeordneten Produkte betreffenden Patentansprüche 3 bis 8 entsprechen unter Berücksichtigung der mit den Patentansprüchen 1 und 2 vorgenommenen Beschränkungen den erteilten Patentansprüchen 2 bis 6 und 8.

Die Anwesenheit einer zusätzlichen antitumoral wirkenden Komponente in Wirkstoff-Kombinationen aus Taxotere und Cyclophosphamid oder 5-Fluorouracil kann ebenfalls keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten.

Zum Prioritätstag war es nicht nur bereits gängige Praxis Cyclophosphamid neben Doxorubicin in unterschiedlichen Wirkstoff-Kombinationen zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen zu verwenden. Es war insbesondere auch bekannt, daß Kombinationen von Doxorubicin mit Cyclophosphamid zu den wirksamsten Doxorubicin-Kombinationen bei Lungenkarzinomen, metastierendem Mammakarzinom und Ovarialkarzinomen zählen (vgl. KK6a z. B. S. 256/257 übergreifender Absatz bis S. 257 Abs. 3, S. 274/275 übergreifender Absatz sowie S. 316 Abs. 6). Dem Fachmann war - wie vorstehend zum Hilfsantrag HA1 bereits dargelegt -

gleichzeitig auch bekannt, dass sich Kombinationen von Taxol mit diesen beiden Wirkstoffen in präklinischen Versuchen als sehr wirksam erwiesen hatten (vgl. KK32). Zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe diese beiden Wirkstoffe auch für eine Kombination mit Taxotere in Erwägung zu ziehen, ist daher nahe liegend gewesen. In Kenntnis dieses Standes der Technik konnte der Fachmann nämlich von vornherein erwarten, dass er mit dem Ergreifen dieser Maßnahmen Kombinationen in die Hand bekommt, die sowohl verglichen mit einer entsprechenden Taxol aufweisenden Kombination als auch mit dem Wirkstoff Taxotere alleine, Vorteile bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen mit sich bringt. Sei es aufgrund der im Vergleich zu Taxol - wie unter II. 2. 1. bereits ausgeführt - höheren Aktivität, sei es aufgrund der mit der Verwendung von Kombinationen statt der Einzelsubstanzen - wie i. V. m. den in Rede stehenden Wirkstoffen unter II.2. 1. gleichfalls dargelegt - verbundenen besseren therapeutischen Resultaten.

Nichts anderes gilt für die im Patentanspruch 2 genannte Kombination aus Taxotere mit 5-Fluorouracil und alkylierenden Mitteln, insbesondere dem im Patentanspruch 3 genannten Cyclophosphamid. Die kombinierte Verabreichung von 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid gegebenenfalls in Verbindung mit weiteren Zytostatika zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen, insbesondere von Mammarkarzinomen entspricht zum Prioritätstag ebenfalls etablierter Praxis (vgl. KK6a z. B. S. 272 Abs. 5, S. 274/275 übergreifender Absatz). Dem Fachmann war zudem bekannt, dass die Gabe dieser Wirkstoffe auch i. V. m. Taxol bereits ins Auge gefasst worden ist. So wurden im Rahmen von Studien zur Wirksamkeit von Taxol - gemäß der aus dem Jahr 1991 stammenden Veröffentlichung der Autoren Holmes, F. A. et al. im Journal of the National Cancer Institute (= KK34) - Patienten, die mit einer diese beiden in Rede stehenden Zytostatika enthaltenden Kombination vorbehandelt worden waren, zeitlich abgestuft, mit beachtenswertem Erfolg mit Taxol behandelt (vgl. KK34 S. 1801 Tab. 3). Damit aber ist es für den Fachmann auch in diesem Fall aus den bereits zum Patentanspruch 1 genannten, hier ebenso zutreffenden Gründen nahe liegend gewesen, die im Patentanspruch 2

genannte Kombination zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe in Erwägung zu ziehen.

Die mit dem Hilfsantrag HA7 verteidigten Patentansprüche erweisen sich daher ebenfalls als nicht bestandsfähig.

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 ZPO, wonach die Beklagte als unterlegene Partei die Kosten aufzuerlegen waren. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergeht auf Grund von § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und 2 ZPO.

Engels	Dr. Proksch-Ledig	Dr. Gerster	Prietzl-Funk ist aufgrund Abordnung zum EPA an der Unterschrift gehindert Engels	Dr. Münzberg
--------	-------------------	-------------	--	--------------

prä