



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
27. Juli 2010

...

3 Ni 31/08 (EU)
verbunden mit
3 Ni 7/09 (EU)
3 Ni 19/09 (EU)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 881 901
(DE 697 13 287)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 27. Juli 2010 unter Mitwirkung des Richters Engels als Vorsitzenden, der Richterinnen Martens und Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster sowie der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 881 901 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits trägt die Beklagte.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 17. Februar 1997 als internationale Patentanmeldung PCT/FR97/00296 angemeldeten, die Priorität der französischen Patentanmeldung 9602027 vom 19. Februar 1996 in Anspruch nehmenden und u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland vor dem europäischen Patentamt in der regionalen Phase erteilten europäischen Patents 0 881 901 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung am 12. Juni 2002 veröffentlicht worden ist. Vom Deutschen Patent- und Markenamt wird es unter der Nummer DE 697 13 287 T2 geführt. Das Streitpatent betrifft „Verbindungen von Wirkstoffen, welche Clopidogrel und antithrombotische Mittel enthalten“ und umfasst in der erteilten Fassung 8 Patentansprüche, die in der deutschen Übersetzung folgendermaßen lauten:

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Wirkstoffkombination, in der die Wirkstoffe Clopidogrel und Aspirin sind und die beiden Bestandteile in freier Form oder in Form des pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegen.
2. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Wirkstoffkombination nach Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutischen Trägermaterial.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach irgendeinem der Ansprüche 1 oder 2 in einer zur Verabreichung auf parenteralem oder oralem Wege geeigneten Form.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** Clopidogrel und Aspirin in einem Aspirin/Clopidogrel-Molverhältnis zwischen 2,5 und 11,5, vorzugsweise zwischen 5 und 9 vorhanden sind.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung eines pathologischen Zustandes, der verursacht worden ist durch die Plättchenaggregation, einschließlich stabilem oder instabilem Angor, Störungen des kardiovaskulären und zerebrovaskulären Systems, wie thromboembolische Störungen, die mit der Atherosklerose und dem Diabetes verbunden sind, wie instabile Angina, Zerebralvorfälle, Restenose nach der Angioplastie, der Endarteriektomie oder der Anordnung von metallischen endovaskulären Prothesen, oder von thromboembolischen Störungen, die mit der Rethrombose nach der Thrombolyse, dem Infarkt, der Demenz ischämischen Ursprungs, peripheren arteriellen Erkrankungen, der Hämodialyse oder Kammerflimmern verknüpft sind, oder bei der Verwendung von Gefäßprothesen und Koronaraortabridgen (Bypassen).
6. Verwendung einer Zubereitung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines pathologischen Zustandes, der verursacht worden ist durch die Plättchenaggregation, einschließlich stabilem oder instabilem Angor, Störungen des kardio-

vaskulären und zerebrovaskulären Systems, wie thromboembolische Störungen, die mit der Atherosklerose und dem Diabetes verbunden sind, wie instabile Angina, Zerebralvorfälle, Restenose nach der Angioplastie, der Endarteriektomie oder der Anordnung von metallischen endovaskulären Prothesen, oder von thromboembolischen Störungen, die mit der Rethrombose nach der Thrombolyse, dem Infarkt, der Demenz ischämischen Ursprungs, peripheren arteriellen Erkrankungen, der Hämodialyse oder Kammerflimmern verknüpft sind, oder bei der Verwendung von Gefäßprothesen und Koronaraortabrücken (Bypassen), wobei die Behandlung die tägliche Verabreichung von 1 bis 500 mg Clopidogrel und 1 bis 500 mg Aspirin an den Menschen umfaßt und die Dosierungen als Menge angegeben sind, die Clopidogrel und Aspirin in freier Form äquivalent ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, worin die Behandlung die tägliche Verabreichung auf parenteralem und/oder oralem Wege von 50 bis 100 mg Clopidogrel und 100 bis 500 mg Aspirin umfaßt.
8. Verwendung nach Anspruch 6, worin die Behandlung die tägliche Verabreichung auf parenteralem und/oder oralem Wege von 65 bis 100, vorzugsweise 65 bis 85 mg Clopidogrel und 200 bis 400 mg, vorzugsweise 315 bis 335 mg Aspirin umfaßt.

Mit den vorliegenden Klagen machen die Klägerinnen die Nichtigkeit des Streitpatentes gestützt auf den Klagegrund der fehlenden Patentfähigkeit wegen fehlender Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit geltend.

Zur Begründung ihrer Vorbringen stützen sich die Klägerinnen u. a. auf folgende Dokumente (zusammengefasst und bezeichnet nach der von der Beklagten als Anlage BB20 eingereichten Konkordanzliste):

- | | |
|------|--|
| KK1 | EP 0 881 901 B1 |
| KK2 | DE 697 13 287 T2 |
| KK3 | Makkar, R. et al., J. Am. College of Cardiology, 1996, 27
(2), Supplement A, S. 333A bis 334A, Abstract 991-45 |
| KK6 | DE 26 16 491 A1 |
| KK7 | Van Belle, E. et al., Coronary Artery Disease, 1995, 6
(4), S. 341 bis 345 |
| KK8 | Herbert, J.-M. et al., Cardiovascular Drug Reviews,
1993, Vol. 11 , No. 2, S. 180 bis 198 |
| KK10 | Uchiyama, S. et al., Stroke, 1989, 20 (12), S.1643 bis
1647 |
| KK11 | Herbert, J.-M., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1994, 3 (5), S.
449 bis 455 |
| KK12 | Thromb. Haemostas, 1991, Vol 65 (6), Seite 1284, Abs
tract Nr. 2130 (Gachet, C. et al.) und Nr. 2132 (De Cate-
rina, R. et al) |
| KK13 | Feuerstein, G. et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1995,
4(5), S. 425 bis 430 |
| KK14 | Bestätigung des Veröffentlichungsdatums von KK3 der
British Library vom 29. April 2009 |
| KK21 | Dia-Präsentation von Sanofi-Synthelabo, 2002, 4 Seiten |
| KK32 | Mutschler, E. : „Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der
Pharmakologie und Toxikologie“ 7. Aufl., 1996, Wissen-
schaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 424 |

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 0 881 901 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte verteidigt das Streitpatent gemäß Hauptantrag und den Hilfsanträgen 1 bis 6 aus dem Schriftsatz vom 16. Juli 2010 sowie mit dem in der mündlichen Verhandlung eingereichten weiteren Hilfsantrag 7 ausschließlich in geänderter Fassung und beantragt sinngemäß,

die Klagen abzuweisen, soweit das Streitpatent mit diesen Ansprüchen verteidigt wird.

Die mit Hauptantrag verteidigte Fassung der nebengeordneten Patentansprüche 1 und 6 lauten:

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Wirkstoffkombination, in der die Wirkstoffe Clopidogrel und Aspirin sind und die beiden Bestandteile in freier Form oder in Form des pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegen, wobei die Wirkstoffe in Dosierungseinheiten formuliert sind, die von 0,1 bis 500 mg des Wirkstoffs pro Dosierungseinheit enthalten, und die Dosierungen von Clopidogrel und Aspirin als Menge angegeben sind, die Clopidogrel und Aspirin in freier Form äquivalent ist.
6. Verwendung einer Zubereitung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines pathologischen Zustands, der verursacht worden ist durch die Plättchenaggregation, einschließlich stabiler oder instabiler Angina, Störungen des kardiovaskulären und zerebrovaskulären Systems, wie

thromboembolische Störungen, die mit der Atherosklerose und dem Diabetes verbunden sind, wie instabile Angina, Zerebralvorfälle, Restenose nach der Angioplastie, der Endarteriektomie oder der Anordnung von metallischen endovaskulären Prothesen, oder von thromboembolischen Störungen, die mit der Rethrombose nach der Thrombolyse, dem Infarkt, der Demenz ischämischen Ursprungs, peripheren arteriellen Erkrankungen, der Hämodialyse oder Kammerflimmern verknüpft sind, oder bei der Verwendung von Gefäßprothesen und Koronaraortabrücken (Bypässen), wobei die Zubereitung zur täglichen Verabreichung von 1 bis 500 mg Clopidogrel und 1 bis 500 mg Aspirin an den Menschen hergerichtet ist, und die Dosierungen als Menge angegeben sind, die Clopidogrel und Aspirin in freier Form äquivalent ist.

Hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 8 gemäß Hilfsantrag A1. Gegenüber dem Hauptantrag wird das beanspruchte Mittel gemäß Patentanspruch 1 anstatt durch das Merkmal „wobei die Wirkstoffe in Dosierungseinheiten formuliert sind, die von 0,1 bis 500 mg des Wirkstoffs pro Dosierungseinheiten enthalten“ nunmehr durch das Merkmal "wobei die Zubereitung zur täglichen Verabreichung 1 bis 100 mg Clopidogrel und 1 bis 100 mg Aspirin an den Menschen hergerichtet ist“ gekennzeichnet.

Weiter hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 7 gemäß Hilfsantrag A2. Gegenüber dem Hilfsantrag A1 ist dieser auf eine orale pharmazeutische Zubereitung in Tablettenform beschränkt.

Weiter hilfsweise verfolgt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag A3. Der Patentanspruch 1 ist auf die Verwendung einer Wirkstoffkombination gerichtet und lautet folgendermaßen:

„Verwendung einer Wirkstoffkombination zur Bildung einer pharmazeutischen Zubereitung, in der die Wirkstoffe Clopidogrel und Aspirin sind und die beiden Bestandteile in freier Form oder in Form des pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegen, zur Behandlung eines pathologischen Zustandes, der durch die Plättchenaggregation verursacht worden ist.“

Weiter hilfsweise verfolgt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag A4, wobei der Patentanspruch 1 gegenüber dem Hilfsantrag A3 als weitere Maßgabe das Merkmal enthält: „wobei die Zubereitung für diese Behandlung hergerichtet ist, die die Verabreichung der Wirkstoffe, die in Dosierungseinheiten formuliert sind, die von 0,1 bis 500 mg des Wirkstoffs pro Dosierungseinheit enthalten, an den Menschen umfasst, und die Dosierungen als Menge angegeben sind, die Clopidogrel und Aspirin in freier Form äquivalent ist“.

Weiter hilfsweise verfolgt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag A5. Vom Hilfsantrag A4 abweichend, ist die Zubereitung nunmehr für die Behandlung eines pathologischen Zustandes hergerichtet, „die die tägliche Verabreichung von 1 bis 100 mg Clopidogrel und 1 bis 100 mg Aspirin an den Menschen umfasst“.

Weiter hilfsweise verfolgt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag A6. Danach ist die Verwendung der Wirkstoffkombination im Unterschied zu Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag A5 „zur Bildung einer oralen pharmazeutischen Zubereitung in Tablettenform“ vorgesehen.

Weiter hilfsweise verfolgt sie das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag A7. Im Unterschied

zu Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag A6 ist die Verwendung nunmehr auf die „Behandlung von stabiler oder instabiler Angina“ beschränkt; ferner sind die Wirkstoffe hier in einer Dosierungseinheit formuliert.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen und hält das Streitpatent im verteidigten Umfang für patentfähig. Zur Stütze ihres Vorbringens verweist sie auf folgende Dokumente:

- BB3 erste eidesstattliche Erklärung von Prof. Harry R. Büller vom 22. September 2009
- BB3a deutsche Übersetzung von BB3
- BB4 eidesstattliche Erklärung von Jean-Marc Herbert vom 26. Juli 2009
- BB4a deutsche Übersetzung von BB4
- BB5 Rote Listen 1995 und 1996 : Eintrag zu Ticlopidin
- BB6 eidesstattliche Versicherung von Kjell Sakariassen vom 29. Juli 2009, einschließlich Annex II und Annex III
- BB6a deutsche Übersetzung von BB6
- BB7 zweite eidesstattliche Erklärung von Prof. Harry R. Büller vom 25. Februar 2010
- BB7a deutsche Übersetzung von BB7
- BB8 graphische Darstellung der Blutungsdauer und des Thrombusgewichts
- BB9 deutsche eidesstattliche Versicherung von Prof. Dr. Stefan Sack vom 30. Juli 2009
- BB10 Gebler, H. und Kindl, G. „Pharmazie für die Praxis“, 1. Aufl., 1990, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 96 bis 97
- BB11 Mutschler, E. „Arzneimittelwirkungen“ 7. Aufl., 1996,

- Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart,
S. 206
- BB12 De Caterina, R. et al., Thrombosis and Haemostasis,
1991, 65 (5), S. 504 bis 510
- BB13 Suehiro, A. et al., Research Communications in
Chemical Pathology and Pharmacology, 1994, 83 (2),
S. 157 bis 163
- BB14 Verry, M. et al., Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1994, 36, S.
213 bis 228
- BB15 Ruggeri, M. et al., Supplemento di Haematologica,
1993, 78, S. 18 bis 21
- BB16 Pogliani, E. M. et al., Int. J. Clin. Lab. Res., 1992, 22,
S. 58 bis 61
- BB17 Epp, K. und Nolte, H., Anaesthesist, 1993, 42, S. 300
bis 304
- BB18 Rajah, S. M. et al., J. Thoracic Cardiovasc. Surg.
1994, 107 (4), S. 1146 bis 1153
- BB19 Ferraris, V. A. et al., Ann. Thorac Surg. 1995, 59, S.
1036 bis 1037
- BB21 WO 97/29753 A1
- BB22 Eidesstattliche Versicherung von Noëlle Boussac-
Marlière vom 12. Juli 2010
- BB22a Deutsche Übersetzung von B22
- BB23 Wiseman, L. R. et al., Drugs, 1992, 44 (3), S. 445 bis
464

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Parteien, des Wortlauts der weiteren Patentansprüche sowie der eingereichten Dokumente wird auf die Sitzungsniederschrift vom 27. Juli 2010 und den Akteninhalt verwiesen.

Entscheidungsgründe

Die vollumfänglich gegen das Streitpatent gerichteten Klagen erweisen sich als zulässig und begründet und führen aufgrund des geltend gemachten Nichtigkeitsgrunds der mangelnden Patentfähigkeit der nach Hauptantrag und den Hilfsanträgen A1 bis A7 verteidigten Fassung des Streitpatents zur vollumfänglichen Nichtigkeitsklärung (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a i. V. m. Art. 54, 56 EPÜ).

I.

1.1. Das Streitpatent betrifft pharmazeutische Zubereitungen enthaltend eine Kombination der Wirkstoffe Clopidogrel und Aspirin (Acetylsalicylsäure) sowie deren Verwendung (vgl. KK1 Patentansprüche 1 und 6 i. V. m. Beschreibung S. 2 Abs. [0001]).

In der Streitpatentschrift wird einleitend ausgeführt, dass in Folge der gut untersuchten Rolle der Blutplättchen bei der Bildung arterieller Thrombosen eine Vielzahl von Arzneimitteln entwickelt worden sei, die die Plättchenfunktion hemmten. So habe die Entdeckung der essentiellen Funktion des ADP (= Adenosindiphosphat) in diesem Prozess zur Entwicklung des in der französischen Patentschrift FR 73 03503 beschriebenen, selektiven ADP-Inhibitors Ticlopidin, einem Thieno[3,2-c]pyridin-Derivat mit starker antithrombotischer Wirkung geführt. Im Rahmen multizentrischer klinischer Doppelblinduntersuchungen habe sich dieser Wirkstoff bei der vorbeugenden Behandlung von Gehirnschlägen bei Risikopatienten wirksamer erwiesen als Aspirin oder ein Placebo. Auch bei Patienten mit hohem Risiko für Vorfälle bei zentralen und peripheren Gefäßen habe dieser Wirkstoff eine signifikant bessere Wirkung gezeigt als Placebos. Darüber hinaus habe eine interessante Wirkung gegen akute Thrombosen festgestellt werden können, wenn Ticlopidin in Kombination mit Aspirin, das über einen von Ticlopidin unterschiedlichen Wirkungsmechanismus verfüge, verabreicht werde. Damit aber

sei auch ein Weg eröffnet worden, die zum gegebenen Zeitpunkt wenig wirksame Behandlung von Patienten mit implantierten metallischen endovaskulären Prothesen zu ersetzen. Die Kombination von Ticlopidin und Aspirin weise nämlich eine qualitativ und quantitativ deutlich größere hämodynamische Wirkung auf als Ticlopidin alleine. Gezeigt hätten dies Untersuchungen zur inhibierenden Wirkung der durch ADP oder Kollagen induzierten Plättchenaggregation (= Thrombozytenaggregation). Allerdings seien damit nur Voraussagen für eine therapeutische Verwendbarkeit der Kombination Ticlopidin/Acetylsalicylsäure für akute Thrombosen möglich, die als Folge insbesondere im Zusammenhang mit bestimmten chirurgischen Eingriffen aufträten. Diese Ergebnisse ließen aber nicht den Schluss zu, sie sei auch zur sekundären Vorbeugung von Gefäßvorfällen bei der Atheromatose oder bei der Endarteriektomie oder bei der Implantation metallischer endovaskulärer Prothesen indiziert. Gleichzeitig seien zwar auch andere Wirkstoffkombinationen, wie z. B. Aspirin/Dipyridamol im Vergleich zu den Einzelsubstanzen im Zusammenhang mit der Vorbeugung von Gehirngefäßvorfällen oder dem Verschluss von Gefäß-Bypässen klinisch getestet worden. Dabei seien jedoch keine signifikant günstigeren Effekte dieser Kombination festgestellt worden. Nachdem der Einsatz von metallischen endovaskulären Prothesen im Koronar- und Karotisbereich aber einen bedeutenden Fortschritt zur Vorbeugung und Behandlung von zentralen und peripheren Gefäßvorfällen darstelle, die Implantation dieser Prothesen jedoch in der Folge mit einem starken prothrombotischen Effekt verbunden sei, sei es von großer Bedeutung, mit Hilfe von antithrombotischen und insbesondere gegen die Plättchenaggregation gerichteten Mitteln vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen. Den Ausführungen in der Streitpatentschrift folgend habe sich noch ein weiteres Thienopyridin-Derivat, das in der europäischen Patentschrift EP 099 802 beschriebene Clopidogrel, als ebenfalls starkes antithrombotisches Mittel erwiesen. Dessen Wirkung liege der identische Mechanismus wie bei Ticlopidin zugrunde, es habe sich aber als etwa 10- bis 50-mal wirksamer als Ticlopidin gezeigt und entfalte im Gegensatz zu diesem eine quasi sofortige Wirkung innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung. Zudem könne es - wie aus dem Stand der Technik bekannt sei - auch intravenös verabreicht

werden, während dies für Ticlopidin nur auf oralem Wege zutreffe (vgl. KK1 S. 2 bis 3 Abs. [0002] bis [0011]).

1.2. Eine Aufgabe ist in der Patentstreitschrift nicht ausdrücklich genannt. Dies ist unschädlich, weil das technische Problem ohnehin aus dem zu entwickeln ist, was die beanspruchte Erfindung tatsächlich gegenüber dem Stand der Technik leistet (BGH GRUR 2010, 607, Tz. 18 - Fettsäurezusammensetzung; BGH GRUR 2010, 602, Tz. 27 - Gelenkanordnung; BGH GRUR 2010, 814 - Fugenglätter), wobei der Stand der Technik sowie Vorteile der Erfindung und Nachteile vorbekannter Lösungen Grundlage für die Formulierung sind (vgl. Schulte PatG § 1 Rdn. 63 und 65, Busse PatG 6. Aufl. § 1 Rdn. 88, 92 bis 94, Benkard PatG 10. Aufl. § 1 Rdn. 55a, 56; § 34 Rdn. 18 bis 20, BGH GRUR 2003, 693 - Hochdruckreiniger sowie BPatG GRUR 2004, 317 - Programmartmitteilungen).

Bei dem vorliegend Erfundenen handelt es sich um die Kombination zweier definierter Wirkstoffe, für die als Vorteil geltend gemacht wird, dass sie wenig toxisch ist, eine synergistische Wirkung aufweist und insbesondere nicht das Blutungsrisiko verstärkt, das sich in einer Verlängerung der Blutungsdauer manifestiert (vgl. KK1 S. 3 Abs. [0012] bis [0014]). Wirkstoff-Kombinationen, die Ticlopidin bzw. Dipyridamol und Aspirin enthielten und zur Behandlung pathologischer Zustände, die durch Plättchenaggregation verursacht worden sind, in Betracht gezogen worden sind, waren dem Fachmann - wie in der Streitpatentschrift unter Nennung des druckschriftlichen Standes der Technik angegeben - zum maßgeblichen Zeitpunkt bereits bekannt (vgl. KK1 S. 2 Abs. [0005] bis [0007]). Nur diese Wirkstoffe und deren Kombinationen sind Gegenstand der einleitenden, den Stand der Technik betreffenden Ausführungen in der Streitpatentschrift, auch nur gegenüber diesem Stand der Technik erfolgt streitpatentgemäß der Vergleich mit der beanspruchten Wirkstoff-Kombination zur Darlegung der gelten gemachten vorteilhaften Wirkungen (vgl. KK1 S. 5 Tabelle 1 und 2).

Vor diesem Hintergrund liegt dem Streitpatent daher die objektive technische Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Kombinationstherapie bereitzustellen, die bei

pathologischen Zuständen, die durch die Plättchenaggregation verursacht werden, wirksam ist.

1.3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag, durch

1. eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend
- 1.2. eine Wirkstoff-Kombination der in freier Form oder in Form des pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegenden Wirkstoffe
 - a) Clopidogrel und
 - b) Aspirin,wobei
- 1.3. die Wirkstoffe in Dosierungseinheiten formuliert sind,
- 1.4. die von 0,1 bis 500 mg des Wirkstoffs pro Dosierungseinheit enthalten, wobei die Dosierungen von Clopidogrel und Aspirin als Menge angegeben sind, die Clopidogrel und Aspirin in freier Form äquivalent ist.

Gelöst wird diese Aufgabe im weiteren gemäß Patentanspruch 6 nach Hauptantrag durch die Verwendung dieser pharmazeutischen Zubereitung für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines pathologischen Zustands, der verursacht worden ist durch die Plättchenaggregation, einschließlich der in diesem Patentanspruch angegebenen Indikationen.

1.4. Der zuständige Fachmann ist ein Team, bestehend jedenfalls aus einem Pharmakologen mit mehrjähriger Berufserfahrung auf dem Gebiet der Wirkstoffforschung, insbesondere auf dem Gebiet der Thrombozytenaggregation und der damit verbundenen Erkrankungen, einem Mediziner mit Erfahrung bei der Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des kardiovaskulären und zerebrovaskulären Systems verbunden sind, und einem pharmazeutischen Tech-

nologen (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 Patentansprüche 1 bis 8 gemäß Hauptantrag erweisen sich mangels Patentfähigkeit als nicht bestandsfähig.

1. Sowohl die pharmazeutische Zubereitung gemäß Patentanspruch 1 als auch die gemäß Patentanspruch 6 beanspruchte Verwendung dieser Zubereitung fallen der Nichtigkeit anheim, weil ihre Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht (i. S. v. Art. 56 EPÜ).

Es kann im Ergebnis dahin gestellt bleiben, inwiefern die von Seiten der Klägerinnen geltend gemachten Bedenken gegen die formale Zulässigkeit der nunmehr geltenden Patentansprüche begründet sind.

Die beanspruchte pharmazeutische Zubereitung gemäß Patentanspruch 1 und deren Verwendung gemäß Patentanspruch 6 mag ferner neu sein. Die Bereitstellung der mit diesen Patentansprüchen beanspruchten Gegenstände erforderte jedenfalls kein erfinderisches Zutun.

2. In der Streitpatentschrift wird einleitend unter Nennung der französischen Patentschrift FR 75 12 084, einer Parallelanmeldung zur deutschen Offenlegungsschrift KK6, ausgeführt, dass der Thrombozytenaggregationshemmer Ticlopidin am Prioritätstag nicht nur im Rahmen einer Monotherapie eingesetzt worden ist, sondern neben dem damals auf diesem Indikationsgebiet ebenfalls insbesondere gebräuchlichen Dipyridamol (vgl. dazu KK32 S. 424 li. Sp. Abs. 4 bis re. Sp. Abs. 6) auch in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Behandlung von durch Plättchenaggregation verursachten Erkrankungen vorgeschlagen worden ist (vgl.

deutsche Übersetzung des Streitpatentes KK2 S. 2 Abs. 1 und 2). Darüber hinaus hatte die Fachwelt ihr Augenmerk zum maßgeblichen Zeitpunkt - wie anhand des auf die Streitpatentinhaberin zurückgehenden Abstracts KK3 der Autoren Makkar, R. et al. zu ersehen ist - bereits auf eine weitere Kombination gerichtet und zwar auf eine Kombination der Wirkstoffe Clopidogrel und Acetylsalicylsäure. Bei Clopidogrel handelt es sich - dem vorliegenden, den Wirkstoff Clopidogrel betreffenden Stand der Technik und den Ausführungen im Streitpatent folgend - um einen weiteren Thrombozytenaggregationshemmer, der wie Ticlopidin zur Familie der Thienopyridine zählt. Als Vorteil dieser Substanz wird - gemäß den dortigen Ausführungen - gesehen, dass dieser Wirkstoff nicht nur den identischen Wirkmechanismus wie Ticlopidin, sondern auch eine sehr viel schnellere plättchenhemmende Wirkung als dieses aufweist, eine erheblich höhere Aktivität als Ticlopidin besitzt, weniger Nebenwirkungen beobachtet werden und intravenös verabreicht werden kann (vgl. z. B. KK8 S. 180 „Summary“, S. 181 Abs. 2 und S. 182 2. vollst. Satz, KK13 S. 425 Abstract, S. 426 Fig. 1 und Abs. 2 sowie S. 429 „Summary“ und KK2 S. S. 3 Abs. 2).

Vor die Aufgabe gestellt, eine im Hinblick auf die bereits näher untersuchten bzw. in der Praxis bereits eingesetzten Kombinationen von Thrombozytenaggregationshemmern, verbesserte Kombinationstherapie für die Behandlung von pathologischen Zuständen, die durch die Plättchenaggregation verursacht werden, bereitzustellen, weil sich die Kombination Dipyridamol/Aspirin als nicht signifikant wirksamer als die Einzelsubstanzen erwiesen hatte und die Kombination Ticlopidin/Acetylsalicylsäure nicht die Empfehlung für eine Indikation bei der sekundären Vorbeugung von Gefäßvorfällen bei der Atheromatose, bei der Endarteriektomie oder nach der Anbringung von metallischen endovaskulären Prothesen zuließ (vgl. KK2 S. 2 Z. 7 bis 13 und 19 bis 25), lag es angesichts dieses Standes der Technik für den Fachmann nahe, sich auf der Suche nach einer Lösung zunächst mit bereits von der Fachwelt vorgeschlagenen, aber noch nicht intensiver untersuchten, somit aber einfacher zu realisierenden Zusammensetzungen zu befassen und diese im Hinblick auf seine Zielsetzungen zu überprüfen, bevor er sich der Suche und Entwicklung vollständig neuer und bis dahin noch nicht in Erwägung gezoge-

ner Möglichkeiten zuwendet (vgl. GRUR 2010, 610 Ls, 611 Tz. 70 - Fettsäurezusammensetzung).

Im Zuge dessen bot sich dem Fachmann die im Abstract KK3 beschriebene Kombination der Wirkstoffe Clopidogrel und Acetylsalicylsäure unmittelbar an. Im Zusammenhang mit dem in dieser Kombination eingesetzten - der Fachwelt am Prioritätstag ebenfalls bereits wohl bekannten Thrombozytenaggregationshemmer - Clopidogrel (vgl. z. B. deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift KK2 S. 2 Abs. 4), wusste der Fachmann, dass es sich dabei um einen Wirkstoff handelt, der als Alternative zu dem gleichfalls für eine Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure vorgeschlagenen, aber weiterhin die Erwartungen nicht erfüllenden Ticlopidin bereitgestellt worden ist. Es war ihm zudem bekannt, dass dieser Wirkstoff darüber hinaus auch für die sekundäre vorbeugende Therapie ischaemischer cardiovascularer Vorfälle als geeignet erachtet worden ist (vgl. KK8 S. 181 Abs. 2 sowie S. 194, Abs. 1 vorle. Satz und S. 196 Abs. 1 i. V. m. Fig. 11 sowie deutsche Übersetzung des Streitpatentes S. 3 Abs. 1). Er war überdies dazu veranlasst, diese von der Fachwelt bereits ins Auge gefasste Kombination im Hinblick auf die vorliegende Zielsetzung zu untersuchen, weil sich Clopidogrel gegenüber Ticlopidin pharmakologisch als überlegen erwiesen hat. Dies betrifft nicht nur die mit Clopidogrel eröffnete Möglichkeit der intravenösen Verabreichung und dessen sehr viel schnelleren Wirkungseintritt. Es betrifft auch die bessere Wirksamkeit, mit der Folge, dass geringere Dosen zur Erzielung einer mit Ticlopidin vergleichbaren Wirkung erforderlich sind, sowie die als besser bewertete Verträglichkeit dieses Wirkstoffes an sich. Alleine auf Grund dieser im Schrifttum beschriebenen Eigenschaften des Clopidogrels wird der Fachmann daher mit dessen Verwendung in einer Kombination mit Acetylsalicylsäure anstelle des strukturverwandten Ticlopidins von vornherein eine Verbesserung der Kombinationstherapie zur Behandlung von durch Plättchenaggregation verursachten pathologischen Zuständen im Vergleich zu den zum maßgeblichen Zeitpunkt bereits bekannten Arzneimittelkombinationen gleicher Indikation erwarten (vgl. KK8 S. 180 „Summary“, S. 181 Abs. 2., S. 182 2. vollst. Satz, S. 183 2. vollst. Satz, S. 186/187 übergreifender Absatz, S. 194 Abs. 1 le. Satz, S. 195 Fig. 10 sowie S. 194 Abs. 4 bis S. 196 Abs. 1).

Der Fachmann wird aber auch deshalb die im Abstract KK3 beschriebene Kombination als Ausgangspunkt seiner Suche nach einer Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe ins Auge fassen, weil ihm bereits dieses Abstract nicht nur den Hinweis vermittelt, dass sich eine Kombination der Wirkstoffe Clopidogrel und Aspirin in einem ex-vivo-Modell einer arteriovenösen Shunt-Thrombose an Schweinen gegenüber den Einzelsubstanzen als wirksam erwiesen hat, sondern die Autoren anhand der dort angegebenen Ergebnisse zu dem Schluss kommen, diese Kombination könne bei der Behandlung von Stent-Thrombosen einen synergistischen Effekt aufweisen. Bei dem in diesem Abstract beschriebenen Versuch hatte sich nämlich gezeigt, dass in Gegenwart von 10 mg/kg Aspirin mit Clopidogrel in einer Dosierung von 2,5 bzw. 5 mg/kg eine stärkere Reduzierung des Thrombengewichtes erzielt werden kann, als mit der Verabreichung von 10 mg/kg Clopidogrel bzw. 10 mg/kg Aspirin alleine. Darüber hinaus ist für den Fachmann anhand der in diesem Abstract angegebenen Tabelle ferner zu erkennen, dass bei einer Dosierung von 2,5 mg/kg Clopidogrel + 10 mg/kg Aspirin nicht mit einer stärkeren Verlängerung der Blutungszeit zu rechnen ist, als mit der dort angegebenen höchsten Dosierung von 10 mg/kg Clopidogrel. Angesichts dieses Sachstandes bedurfte es daher keiner Überlegungen erfinderischer Art, die im Abstract KK3 gegebene Anregung aufzugreifen und die dort beschriebene Wirkstoffkombination als pharmazeutische Zubereitung zur Lösung der vorliegenden Aufgabe als geeignet in Betracht zu ziehen. Zur Überprüfung, inwiefern die in diesem Beitrag beschriebenen Ergebnisse tatsächlich zutreffen und wiederholbar sind, bedurfte es sodann lediglich eigener Versuche. Diese konnte er ohne erfinderisches Zutun anlegen, handelt es sich bei der in der Veröffentlichung KK3 beschriebenen Versuchsanordnung doch um ein in diesem Forschungsgebiet gängiges Modell (vgl. z. B. BB6 - Anlage B10 II S. 2228 „Methods and Results“).

Ein erfinderisches Zutun kann auch nicht in der Ermittlung der im Patentanspruch für die beiden Wirkstoffe angegebenen Dosierungseinheiten von 0,1 bis 500 mg gesehen werden. Diese gehen nicht über die i. V. m. den jeweiligen Einzelverbindungen allgemein empfohlenen Dosierungen hinaus. So werden in dem gleichfalls auf die Streitpatentinhaberin zurückgehende Übersichtsartikel KK8 der Autoren

Herbert, J.-M. et al. für Clopidogrel Einzeldosierungen von 600 mg als verträglich angegeben und i. V. m. der wiederholten Gabe dieses Wirkstoffes 50 bis 100 mg /Tag als ausreichend zur Erzielung der gewünschten Wirkung beschrieben (vgl. KK8 S. 193 Abs. 5 bis S. 194 Abs. 2). Auch die für Acetylsalicylsäure angegebene Dosierung bewegt sich für die in Rede stehende Indikation im üblichen Rahmen (vgl. z. B. KK32 S. 424 re. Sp. Abs. 1 le. Satz).

Dem Einwand der Beklagten, der Fachmann habe die in dem Abstract KK3 anhand eines Tierversuches erhaltenen Ergebnisse als nicht auf den Menschen übertragbar erachtet, weshalb diese Veröffentlichungen ihm auch keine Anregungen dahingehend habe vermitteln können, die dort beschriebene Wirkstoff-Kombination als Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe weiterzuerfolgen, kann sich der Senat nicht anschließen. Abgesehen davon, dass es sich bei dem im Abstract KK3 beschriebenen Tier-Modell um eine - wie vorstehend bereits dargelegt - auf dem in Rede stehenden Fachgebiet gängige Versuchsanordnung handelt, anhand derer im Übrigen auch die Streitpatentinhaberin selbst im Jahr 2002 im Rahmen einer Poster-Präsentation die synergistische Wirkung der in Rede stehenden Arzneimittel-Kombination dargelegt hat (vgl. KK 21), entspricht es üblicher wissenschaftlicher Praxis, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von pharmakologisch interessanten Substanzen zunächst anhand von Tierversuchen auszutesten. Erst anhand der damit erhaltenen Ergebnisse zeigt sich sodann, ob solche Substanzen auch für eine Anwendung am Menschen in Frage kommen könnten. Das Ziehen solche Rückschlüsse aus Tierversuchen zu Beginn einer Wirkstoffentwicklung entspricht der üblichen Vorgehensweise. Auch gemäß Streitpatent sind es ausschließlich Tierversuche, mit denen die Eignung der beanspruchten pharmakologischen Zusammensetzung zur Behandlung von durch Plättchenaggregation verursachten pathologischen Zuständen dargelegt wird (vgl. KK2 S. 6 Z. 7 bis S. 8). Überprüfungen, inwiefern diese Ergebnisse tatsächlich auf den Menschen übertragbar sind, erfolgen erst in einer nächsten Phase. Dabei handelt es sich im allgemeinen um aufwändige, auch zeitaufwändige Studien. Der Fachmann wird daher Resultate, die anhand von Tierversuchen mit einer in Betracht gezogenen biologisch wirksamen Substanz erhalten worden sind, nicht als

für dessen Verwendung als Arzneistoff unbeachtlich ansehen, sondern vielmehr als Hinweis auf eine mögliche Verwendbarkeit in diesem Bereich erachten.

Der Vortrag der Beklagten kann den Senat gleichfalls nicht überzeugen, die im Abstract KK3 berichteten Ergebnisse seien widersprüchlich und so zweifelhaft, dass der Fachmann bei deren Auswertung zu dem Schluss gelangt wäre, die angegebenen Werte könnten keinesfalls stimmen und diese Veröffentlichung sei auch aus diesem Grunde unbeachtlich. Die in der Tabelle angegebenen Werte lassen – wie vorstehend bereits dargelegt - eine eindeutig bessere Wirksamkeit der Kombination gegenüber den Einzelverbindungen zur Verhinderung von Stent-Thrombosen erkennen. Es liegt auch kein Widerspruch zur Wirksamkeit der Einzelsubstanzen vor. Mit diesen wird – entgegen der in der mündlichen Verhandlung vertretenen Auffassung der Streitpatentinhaberin - ebenfalls klar erkennbar eine Reduzierung des Thrombengewichtes erzielt, stärker ausgeprägt mit Clopidogrel bei einer Dosis von 5 sowie bei 10 mg/kg, schwächer ausgeprägt mit Aspirin.

Ebenso vermag die von den Autoren gewählte Angabe des Standardfehlers in „SEM“ die Auswertbarkeit des beschriebenen Versuches nicht in Frage zu stellen. Vielmehr weiß der Fachmann diese Angabe sehr wohl einzuordnen. Hierbei handelt es sich um eine in der Fachwelt neben der Angabe des Standardfehlers in „SD“ ebenfalls übliche Berechnungsart des Standardfehlers, die so im Übrigen sowohl in dem vom Mitautor des in Rede stehenden Abstracts Herbert J.-M. und seinen Coautoren in dem Übersichtsartikel KK8 (vgl. S. 194 Tabelle 3 und 4), als auch in dem von der Beklagten eingereichten Beitrag BB12 der Autoren De Caterina, R. et al. gleichfalls verwendet wird (vgl. S. 504 „Summary“).

Auch der Hinweis der Autoren im Abstract KK3 „Clopidogrel habe keinen signifikanten Effekt auf die Kollagen-induzierte Plättchenaggregation“ kann die Aussagekraft dieses Beitrages nicht vermindern. Dabei handelt es sich um eine Eigenschaft, die nicht mit dem in dieser Veröffentlichung angegebenen Test-System untersucht wird, sondern in einem davon unabhängigen in vitro-Test (vgl. auch KK2 S. 6 Z. 8 bis 26). Das in Rede stehende Abstract enthält jedoch weder Anga-

ben, die Aufschluss darüber geben könnten, auf welcher Grundlage die Autoren zu dieser Aussage gelangten, noch, in welchem Bezug diese Aussage zu einer Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure steht. Der Fachmann wird dieser Aussage zu dem der durch Clopidogrel induzierten Plättchenaggregation zugrunde liegenden möglichen Mechanismus daher keine Beachtung schenken. Dagegen wird er als wesentlich für seine weitere Arbeit die in der Tabelle tatsächlich angegebenen Werte sowie die darauf fußende Schlussfolgerung erachten, die klar und eindeutig zu erkennen geben, dass eine Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber Clopidogrel alleine zu einer deutlichen Verringerung des Thrombengewichtes bei gleichzeitig nicht weiter ansteigender Blutungszeit führt.

Die Streitpatentinhaberin machte ferner geltend, der Fachmann habe keine Veranlassung oder gar ein Vorurteil gehabt, eine Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure weiter zu entwickeln, weil diese aufgrund der Gefahr einer Erhöhung des Blutungsrisikos am Prioritätstag kontraindiziert gewesen sei. Auch dieser Argumentation vermag der Senat nicht zu folgen. Wie aus der von der Streitpatentinhaberin in diesem Zusammenhang u. a. zitierten Veröffentlichung BB12 und dem dazu in „Thrombosis and Haemostasis“ veröffentlichten Abstract KK12 der Autoren De Caterina, R. et al. zu ersehen ist, handelt es sich bei der Erhöhung der Blutungszeit in Folge der kombinierten Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, hier von Ticlopidin und Acetylsalicylsäure, um eine Eigenschaft, die in bestimmten klinischen Situationen sehr erwünscht ist. Denn die Erhöhung der Blutungszeit geht auf eine starke Hemmung der Plättchenaggregation zurück (vgl. BB12 S. 504 „Summary“, re. Sp. 2. Abs. 5./6. Satz sowie S. 508 li. Sp. 7. Abs. (1.) sowie KK12 Abstract No. 2132 1. Satz). Die bei solchen Kombinationen gleichzeitig erhöhte Gefahr eines Blutungsrisikos bedarf somit stets - je nach Situation - der Abwägung von Nutzen und Risiko. Die Autoren dieses Beitrages kommen daher in diesem Zusammenhang zu dem Ergebnis, dass die Vorteile einer solchen Kombination so groß seien, dass diese trotz des Blutungsrisikos weiter untersucht werden sollte (vgl. BB12 S. 508 re. Sp. Abs. 3 i. V. m. S. 509 li. Sp. Abs. 2 sowie KK12 Abstract No. 2132 vorle. und le. Satz). Auch die weiteren von der Streitpatentinhaberin in diesem Zusammenhang zitierten Druckschriften KK7,

KK10, BB5, BB18 und BB19 können das von der Beklagten geltend gemachte Vorurteil gegenüber der Anwendung von Acetylsalicylsäure enthaltenden Kombinationen mit weiteren Thrombozytenaggregationshemmern nicht bestätigen. So wird in der wissenschaftlichen Veröffentlichung KK7 von Van Belle, E. et al. ausgeführt, dass eine Therapie mit Ticlopidin und Aspirin eine vielversprechende Alternative zur klassischen Antikoagulation nach einer Stent-Implantation darstelle (vgl. S. 341 „Results“ und „Conclusions“ sowie S. 344 re. Sp. 2. Abs.). Auch wenn in der Mitte des 3. Absatzes in der linken Spalte auf S. 344 dieses Artikels explizit darauf verwiesen wird, dass die Kombination der Wirkstoffe Ticlopidin und Aspirin zu einem additiven plättchenhemmenden Effekt führen, so raten die Autoren in der Folge nicht von der Anwendung dieser Kombination ab, sondern halten lediglich weitere Studien zur Festsetzung der optimalen Dosis beider Wirkstoffe für erforderlich (vgl. S. 344 li. Sp. Abs. 4). Zu dem gleichen Ergebnis kommen die Autoren Uchiyama, S. et al. des Artikels KK10, der sich mit der Kombinationstherapie mit niedrig dosiertem Aspirin und Ticlopidin bei cerebraler Ischaemie befasst. Sie kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Optimierung der Wirkstoff-Dosierungen zu einer Minimierung der haemorrhagischen Komplikationen bei gleichzeitiger Bewahrung der antithrombotischen Wirkung führen sollten (vgl. S. 1646 le Abs. bis S. 1647 Abs. 2). Der Hinweis in der Roten Liste 1995 BB5, während einer Therapie mit Ticlopidin eine Begleitbehandlung mit Acetylsalicylsäure zu vermeiden, kann gleichfalls kein Vorurteil der Fachwelt begründen. Im darauf folgenden Satz werden nämlich für den Fall, dieses sei nicht möglich, engmaschige Laborkontrollen zur Überprüfung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes für erforderlich beschrieben (vgl. Nr. 78 007 „Wechselw.“). Somit wird auch gemäß der Roten Liste BB5 eine Kombination des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Ticlopidin nicht als von vornherein kontraindiziert angegeben, sondern für spezielle Fälle sogar als erforderlich erachtet. Auch die Veröffentlichung BB18 von Rajah, S. M. et al. ist nicht dazu geeignet, ein allgemein herrschendes Vorurteil der Fachwelt gegenüber Wirkstoff-Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Thrombozytenaggregationshemmern wie Ticlopidin, nachzuweisen. Im Rahmen der dort beschriebenen Studie wird eine Kombination von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure mit dem Wirkstoff Indobufen hinsichtlich der

Wirksamkeit und der postoperativen Blutungsneigung verglichen (vgl. S. 1146 Abstract). Auch wenn sich hierbei zeigte, dass Indobufen zu weniger Komplikationen führte, gegebenenfalls auch besser vertragen wurde als die genannte Dipyridamol enthaltende Wirkstoff-Kombination, kann damit kein Vorurteil gegenüber der Verwendung einer dort nicht zur Diskussion stehenden, ein Thienopyridin-Derivat - somit einen Wirkstoff gänzlich anderer Struktur - enthaltenden Kombination begründet werden. Der Beitrag BB19 der Autoren Ferraris, V. A. et al. zu den Auswirkungen einer voroperativen Verabreichung von Aspirin auf den Blutverlust nach einer Bypass-Operation, vermag zur Begründung des Vortrags der Streitpatentinhaberin schon deshalb keinen Beitrag leisten, weil es sich hier nicht um die Anwendung der vorliegend in Rede stehenden Wirkstoff-Kombination handelt. Thema dieses Artikels ist vielmehr die Unterbrechung der Medikation bei mit Acetylsalicylsäure dauertherapierten Patienten, mit dem Ziel nach Bypass-Operationen Nachblutungen zu vermeiden (vgl. S. 1036 „Abstract“). Auch die weiteren von der Streitpatentinhaberin genannten Dokumente betreffen entweder keine Kombinationen oder sind nachveröffentlicht, weshalb auch diese die Argumentation der Beklagten nicht stützen können. Im Übrigen widerlegen die Dokumente KK7, KK10, BB12 sowie KK3 alleine schon deshalb das Vorliegen eines Vorurteiles gegenüber der gemeinsamen Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern, wie Ticlopidin, mit Acetylsalicylsäure, weil sie zeigen, dass die Fachwelt nach der die Kombination Ticlopidin/Acetylsalicylsäure betreffenden deutschen Offenlegungsschrift KK6 weiterhin ein großes Interesse an solchen Kombinationen, insbesondere im Hinblick auf die Vorbeugung bzw. Behandlung von durch implantierten Stents bedingten Thrombosen, hatte und auf diesem Gebiet weiterhin geforscht worden ist. Eine ablehnende Haltung der Fachwelt, die zur Begründung eines Vorurteiles erforderlich ist, oder die eine folgende Veranlassung erkennen ließe, die in Rede stehende Wirkstoffkombination in den Fokus zu nehmen, ist aus alledem daher nicht erkennbar. Im Übrigen enthält auch das Streitpatent selbst keine diesbezüglichen Ausführungen, die den Vortrag der Beklagten bestätigen könnten (vgl. Schulte PatG 8. Aufl. § 4 Rdn. 128, Busse PatG 6. Aufl. § 4 Rdn. 48 und Benkard PatG 10. Aufl. § 4 Rdn. 57).

Zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage kann der Verweis der Streitpatentinhaberin auf den Übersichtsartikel BB23 der Autoren Wiseman, L. R. et al. führen, mit dem Einwand, der Fachmann habe eher Veranlassung gehabt, den Wirkstoff Acetylsalicylsäure in der Kombination Ticlopidin auszutauschen, als die Kombination Clopidogrel/Acetylsalicylsäure in Betracht zu ziehen. Obgleich Indobufen in diesem Dokument als Alternative zu Acetylsalicylsäure vorgeschlagen wird, wird dem Fachmann damit aber nicht die Lehre vermittelt, Acetylsalicylsäure in einer Ticlopidin oder Dipyridamol enthaltenden Kombination gegen diesen Wirkstoff auszutauschen. Indobufen wird dort nämlich als ein Wirkstoff beschrieben, der in Form eines Monopräparates bereits eine Wirksamkeit zeigt, die mit der Kombination Dipyridamol/Acetylsalicylsäure vergleichbar ist. Eine Untersuchung dieses Wirkstoffes im Rahmen einer Kombination mit einem weiteren Thrombozytenaggregatshemmer wird in dieser Veröffentlichung dagegen nicht angegeben. Damit aber vermag dieses Dokument dem Fachmann nicht die Anregung zu vermitteln, Indobufen an Stelle von Acetylsalicylsäure in einer Wirkstoffkombination mit weiteren Thrombozytenaggregatshemmern in Betracht zu ziehen (vgl. S. 446 „Summary“ 1. Abs., S. 447 „Therapeutic Use“ Abs. 2, S. 457 li. Sp. Abs. 3 bis re. Sp. Abs. 2 sowie S. 461 li. Sp. Abs. 5 und re. Sp. Abs. 2 und 3).

Der Gegenstand des geltenden Patentanspruches 1 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht bestandsfähig.

3. Der nebengeordnete Patentanspruch 6 betrifft die Verwendung einer Zubereitung wie sie mit den Patentansprüchen 1 bis 5 angegeben wird, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines pathologischen Zustandes, der verursacht worden ist durch die Plättchenaggregation, einschließlich der in diesem Patentanspruch im weiteren explizit benannten Indikationen. Damit betrifft er keinen anderen Sachverhalt, als er mit dem geltenden Patentanspruch 1 vorliegt, weshalb die zum Patentanspruch 1 dargelegten Gründe hier ebenfalls vollumfänglich gelten.

Auch der Gegenstand des Patentanspruches 6 ist daher mangels erfinderischer Tätigkeit nicht rechtsbeständig.

4. Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in den Gegenständen der jeweils nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 5 sowie 7 und 8 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Diese Patentansprüche, deren selbständiger erfinderischer 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 A1 bis A7 erweisen sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit als gleichfalls nicht bestandsfähig.

1. Die Patentansprüche 1 bis 8 gemäß Hilfsantrag A1 bzw. 1 bis 7 gemäß Hilfsantrag A2 entsprechen den Patentansprüchen 1 bis 8 bzw. 1 bis 2 und 4 bis 8 gemäß Hauptantrag, mit der Ausnahme, dass die mit Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag A1 beanspruchte pharmazeutische Zubereitung nunmehr zur täglichen Verabreichung von 1 bis 100 mg Clopidogrel und 1 bis 100 mg Aspirin hergerichtet sind und es sich bei den Zubereitungen gemäß Hilfsantrag A2 zudem um orale Zubereitungen in Tablettenform handelt. Damit mögen die beanspruchten Gegenstände beschränkt worden sein. Nachdem aber auch die dort angegebenen Dosierungen nicht über die i. V. m. den jeweiligen Einzelverbindungen allgemein empfohlenen Dosierungen – wie vorstehend i. V. m. Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag bereits dargelegt – hinausgehen und die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Ticlopidin oder Clopidogrel üblicherweise auf oralem Wege erfolgt (vgl. z. B. auch KK8 S. 196 Absatz), treffen die zu den entsprechenden Patentansprüchen gemäß Hauptantrag dargelegten Nichtigkeitsgründe hier ebenso zu.

2. Nichts anderes gilt für die Patentansprüche 1 bis 4 gemäß den Hilfsanträgen A3 bis A6. Diese unterscheiden sich von den Patentansprüchen 1 und 6 bis 8 gemäß Hauptantrag lediglich darin, dass mit den jeweiligen Patentansprüchen 1 nunmehr die Verwendung der in Rede stehenden Kombination ohne weitere Differenzierung der Indikationen bzw. mit den in den Patentansprüchen 1 gemäß den Hilfsanträgen A1 und A2 genannten Dosierungen bzw. Verabreichungsform beansprucht werden. Wie bereits vorstehend im Zusammenhang mit den Hilfsanträgen A1 und A2 dargelegt, liegt damit aber kein anderer Sachverhalt vor, weshalb auch hier die zu den entsprechenden Patentansprüchen gemäß Hauptantrag dargelegten Nichtigkeitsgründe entsprechend gelten.

3. Die Patentansprüche 1 bis 4 gemäß Hilfsantrag A7 sind im Unterschied zu den Patentansprüchen 1 der Hilfsanträge A3 bis A6 nur noch auf die Verwendung einer Wirkstoffkombination zur Bildung einer oralen pharmazeutischen Zubereitung bzw. gemäß Patentanspruch 2 einer oralen Zubereitung in Tablettenform zur Behandlung von stabiler oder instabiler Angina gerichtet. Die Verwendung der im Patentanspruch 1 angegebenen Kombination zur Behandlung von Patienten, die an stabiler Angina leiden, kann gleichfalls keinen Beitrag zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit leisten. Wie aus dem Übersichtsartikel KK8 zu ersehen ist, handelt es sich nämlich dabei um eine Indikation, für die Clopidogrel bereits als Monotherapeutikum eingesetzt worden ist (vgl. KK8 S. 194 Abs. 1 vorle. Satz). Die in dieser Veröffentlichung beschriebene Anwendung sodann auch für eine Kombination von Clopidogrel mit dem weiteren Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure in Betracht zu ziehen, bedarf keiner Überlegungen erfinderischer Art. Die im Zusammenhang mit den Patentansprüchen gemäß Hauptantrag vorstehend dargelegten Argumente gelten daher auch für diese Patentansprüche voll umfänglich.

IV.

Soweit das Streitpatent nicht verteidigt worden ist, war dieses bereits ohne weitere Sachprüfung für nichtig zu erklären (st Rspr., vgl. BGH GRUR 2009, 933 - Druckmaschinen-Temperierungssystem II).

V.

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

Engels

Martens

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Dr. Münzberg

prä