Bundesgericht
Tribunal fédéral
Tribunale federale
Tribunal federal

4A_208/2017

Urteil vom 20. Oktober 2017

I. zivilrechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichterin Kiss, Präsidentin,
Bundesrichterinnen Klett, Hohl, Niquille, May Canellas,
Gerichtsschreiber Leemann.

Verfahrensbeteiligte
1. A._____ Company,
2. A._____ (Schweiz) SA,
beide vertreten durch Rechtsanwälte Dr. Christian Hilti und Dr. Demian Stauber, Rechtsanwälte,
Beschwerdeführerinnen,

gegen

B._____ AG,
vertreten durch Rechtsanwalt Andrea Mondini,
Beschwerdegegnerin.

Gegenstand
Patentverletzung,

Beschwerde gegen das Urteil des Bundespatentgerichts vom 9. März 2017 (O2015_004).

Sachverhalt:

A.
A._____ Company (Patentinhaberin, Beklagte 1, Beschwerdeführerin 1) ist Inhaberin des europäischen Patents EP xxx, das am 15. Juni 2001 (mit früherer US-Priorität) angemeldet und am 18. April 2007 erteilt wurde und dessen Gegenstand umschrieben ist als "Combination containing an antifolate and methylmalonic acid lowering agent" - "Zusammensetzung, welche ein Antifolate und ein methylmalonsäuresenkendes Mittel enthält", "Composition comprenant un antifolate et un agent réducteur d'acide methylmalonique". Das Patent betrifft die Krebsbehandlung. Antifolate (wozu Pemetrexed gehört) sind Analoga zur Folsäure, die über die Hemmung von Enzymen in die DNA-Synthese eingreifen und so die Zellteilung und damit das Zellwachstum von Krebszellen hindern. Antifolate haben jedoch den gefährlichen Nachteil, dass sie toxisch wirken und damit die Patienten praktisch vergiften. Das Patent beruht auf der Erkenntnis, dass diese Nachteile durch Mittel reduziert werden können, die wie z.B. Vitamin B12 die Methylmalonsäure senken, ohne dass die Wirksamkeit des Antifolats nachteilig beeinflusst wird.

A._____ (Schweiz) SA (Lizenznehmerin, Beklagte 2, Beschwerdeführerin 2) ist Lizenznehmerin am Patent ihrer amerikanischen Muttergesellschaft und vertreibt unter der Marke "D._____" ein Medikament mit dem Wirkstoff Pemetrexed-Dinatrium zur Behandlung gewisser Krebsformen in der Schweiz.
Die B._____ AG (Klägerin, Beschwerdegegnerin) ist eine Anbieterin von Generika. Sie beabsichtigte bei Klageeinleitung, ein Medikament auf den Markt zu bringen (und hat dies während der Hängigkeit des Verfahrens getan), das Pemetrexed-Dikalium, Pemetrexed-Ditromethamin oder Pemetrexed-Disäure enthält.

B.

B.a. Mit Eingabe vom 24. Februar 2015 gelangte die Klägerin mit einer negativen Feststellungsklage an das Bundespatentgericht und stellte folgende (in der Replik bereinigte) Rechtsbegehren:

" (1) Es sei festzustellen, dass die Klägerin keinen der Ansprüche des Schweizerischen Teils des E *uropäischen Patents EP xxx verletzt,* indem sie in der Schweiz ein Medikament zur Verwendung in der Kombi- nationstherapie zur Behandlung von Nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und malignem Pleuramesotheliom beim Menschen herstellt, benutzt, einführt, ausführt, durchführt, lagert, anbietet u *nd/oder verkauft oder* auf andere Weise vertreibt sowie zu den genannten Zwecken besitzt, welches als Antifolatwirkstoff ausschliesslich
(a) Pemetrexeddikalium oder
(b) Pemetrexedditromethamin oder
(c) Pemetrexeddisäure enthält,
jedoch kein Pemetrexeddinatrium enthält, wobei das betreffende Medikament in Kombination mit Vitamin B12 und Folsäure verabreicht wird.
(2) Eventualiter, Rechtsbegehren gemäss Ziff. 1, wobei das betreffende Medikament keine Hilfsstoffe aufweist, die Natriumionen enthalten, und das Medikament zur Verabreichung in einer Lösung bestimmt ist, die keine Natriumionen enthält.
(3) [Kosten]."

B.b. Nach Durchführung eines doppelten Schriftenwechsels teilte das Bundespatentgericht den Parteien am 19. April 2016 mit, dass Dr. rer. nat., Dipl. Chem. Roland Dux das Fachrichtervotum verfassen werde.
Am 19. April 2016 reichten die Beklagten als Novum die Zulassung des Pemetrexed-Produkts "F._____" der Klägerin durch die Swissmedic ein.
Die Beklagte 1 beantragte mit Massnahmebegehren vom 1. Juni 2016, der Klägerin sei der Vertrieb des Medikaments "F._____" in der Schweiz zu verbieten. Dieses Begehren wurde mit Urteil vom 6. Dezember 2016 abgewiesen.

B.c. Mit Urteil vom 9. März 2017 erkannte das Bundespatentgericht was folgt:

"In Gutheissung des Eventualrechtsbegehrens wird festgestellt, dass die Klägerin den Schweizerischen Teil des Europäischen Patents EP xxx nicht verletzt, indem sie in der Schweiz ein Medikament zur Verwendung in der Kombinationstherapie zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und malignem Pleuramesotheliom beim Menschen herstellt, benutzt, einführt, ausführt, durchführt, lagert, anbietet, und/oder verkauft oder auf andere Weise vertreibt sowie zu den genannten Zwecken besitzt, welches als Antifolatwirkstoff ausschliesslich

(a) Pemetrexeddikalium oder
(b) Pemetrexedditromethamin oder
(c) Pemetrexeddisäure,
jedoch kein Pemetrexeddinatrium enthält, wobei das betreffende Medikament in Kombination mit Vitamin B12 und Folsäure verabreicht wird, und wobei das betreffende Medikament keine Hilfsstoffe aufweist, die Natriumionen enthalten, und das Medikament zur Verabreichung in einer Lösung bestimmt ist, die keine Natriumionen enthält.

Im Mehrumfang wird die Klage abgewiesen."
Das Gericht gelangte zum Schluss, die Patentinhaberin habe das beanspruchte Patent im Erteilungsverfahren eingeschränkt auf Pemetrexed-Dinatrium, weshalb sie sich mit eigenem früheren Verhalten in Widerspruch setze, wenn sie unter dem Titel der Äquivalenz nun genau dieses Merkmal wieder ausdehnen wolle (E. 4.5.3). Ausserdem verneinte das Gericht eine Nachahmung auch deshalb, weil das Äquivalenz-Kriterium der Gleichwertigkeit nicht vorliege (E. 4.6.3). Den Verfahrensantrag der Beklagten, den Spruchkörper von drei auf fünf Richter zu erweitern, lehnte das Gericht ab (E. 2.3).

C.

C.a. Mit Beschwerde in Zivilsachen stellen die Beklagten die Rechtsbegehren, (1) es sei das Urteil des Bundespatentgerichts vom 9. März 2017 aufzuheben und die Klage der Beschwerdegegnerin sei abzuweisen, (2) eventualiter sei die Sache an die Vorinstanz zurückzuweisen mit der Auflage, im Sinne der bundesgerichtlichen Erwägungen gestützt auf die nachfolgend dargelegten materiellrechtlichen und verfahrensrechtlichen Beschwerdegründe einen neuen Entscheid zu fällen. Die Beschwerdeführerinnen rügen, die Vorinstanz habe Art. 2 ZGB wie auch Art. 69 EPÜ samt Auslegungsprotokoll und Art. 66 lit. a PatG verletzt mit der Annahme, die erfolgte Einschränkung im Patenterteilungsverfahren sei auch für die Beurteilung des Schutzbereichs verbindlich; und sie habe das Kriterium der Gleichwertigkeit rechtsfehlerhaft beurteilt. Eventualiter für den Fall, dass ihre Rügen nicht gutgeheissen würden, bringen die Beschwerdeführerinnen vor, die Vorinstanz habe willkürliche tatsächliche Annahmen getroffen und ihr Recht auf Beweis verletzt mit der Annahme, das medizinische Personal werde ein Medikament nicht in einer anderen Lösung als gemäss Anweisung zubereiten; ausserdem habe das Gericht gegen Art. 21 Abs. 2 PatGG verstossen mit der Ablehnung der Erweiterung des Spruchkörpers auf fünf Mitglieder. Sie weisen darauf hin, dass sich zwei Fragen von grundsätzlicher Bedeutung stellten.

Die Beschwerdegegnerin beantragt in der Antwort die Abweisung der Beschwerde und die Bestätigung des angefochtenen Urteils.

C.b. Die Beschwerdeführerinnen haben ein Urteil des Oberlandesgerichts München vom 18. Mai 2017 zu den Akten gereicht, in dem sich dieses Gericht sowohl mit dem Urteil des deutschen Bundesgerichtshofs vom 14. Juni 2016 (GRUR 9/2016 S. 921 ff.) wie mit dem angefochtenen Urteil des Bundespatentgerichts ausführlich auseinandersetze. Ausserdem haben sie das Urteil des Supreme Court des Vereinigten Königreichs vom 12. Juli 2017 eingereicht, das zwischen den Parteien bzw. mit ihnen verbundenen Gesellschaften ergangen ist.

Am 21. September 2017 reichte die Beschwerdegegnerin dem Bundesgericht zudem ein Urteil des Tribunale Ordinario di Milano vom 12. September 2017 ein.
Die Parteien haben repliziert und dupliziert.

Erwägungen:

1.
Die Beschwerde richtet sich gegen einen Endentscheid (Art. 90 BGG) des Bundespatentgerichts (Art. 75 Abs. 1 BGG), ein Streitwert ist nicht erforderlich (Art. 74 Abs. 2 lit. b BGG), die Beschwerdeführerinnen sind mit ihren Anträgen nicht vollständig durchgedrungen (Art. 76 BGG) und die Beschwerdefrist ist eingehalten (Art. 100 i.V.m. Art. 46 BGG). Auf die Beschwerde ist unter Vorbehalt hinreichender Begründung (Art. 42 Abs. 2 und Art. 106 Abs. 2 BGG) einzutreten.

2.
Die Beschwerdeführerinnen rügen als Verfahrensfehler, dass die Vorinstanz mit einer Besetzung von drei Gerichtsmitgliedern entschieden hat; angesichts der grundsätzlichen Bedeutung hätte der Spruchkörper aus fünf Richtern bestehen müssen, weshalb Art. 21 Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 20. März 2009 über das Bundespatentgericht (Patentgerichtsgesetz, PatGG; SR 173.41) verletzt sei. Sie beantragen, den angefochtenen Entscheid deswegen aufzuheben und die Sache zur Neubeurteilung mit fünf Richtern an die Vorinstanz zurückzuweisen.

2.1. Nach Art. 21 Abs. 1 PatGG entscheidet das Gericht in der Regel in Dreierbesetzung. Das Gericht entscheidet nach Art. 21 Abs. 2 PatGG auf präsidiale Anordnung als Spruchkörper aus fünf Personen, wobei mindestens eine Person technisch und eine Person juristisch ausgebildet sein muss, wenn dies im Interesse der Rechtsfortbildung oder der Einheit der Rechtsprechung angezeigt ist. Die Vorinstanz hat die Erweiterung des Spruchkörpers auf fünf Richter in der Erwägung abgelehnt, die Beurteilung der Äquivalenz sei seit Jahren gefestigt und auch die Einbeziehung von Vorgängen aus dem Erteilungsverfahren erscheine nicht als der Fortbildung bedürftig, auch wenn sie in verschiedenen Ländern unterschiedlich gehandhabt werde.

2.2. Die Bildung des Spruchkörpers aus drei oder fünf Richtern ist - wie die Beschwerdeführerinnen selbst erkennen - in das Ermessen des Bundespatentgerichts gestellt. Es erscheint zweifelhaft, ob die Parteien überhaupt Anspruch auf einen Spruchkörper bestimmter Grösse haben mit der Folge, dass ein in regelmässiger Besetzung mit drei Richtern ergangenes Urteil aufzuheben wäre, wenn die Rechtsmittelbehörde zum Schluss gelangen sollte, es seien Interessen der Rechtsfortbildung oder der einheitlichen Rechtsanwendung im Spiele (vgl. zu Art. 20 BGG und Art. 121 lit. a BGG Urteil 4F_20/2013 vom 11. Februar 2014 E. 4; ferner etwa Urteil 9C_585/2014 vom 8. September 2015). Jedenfalls hat die Vorinstanz ihr Ermessen nicht rechtsfehlerhaft ausgeübt, wenn sie im vorliegenden Fall zum Schluss gelangte, es seien allgemein gefestigte oder anerkannte Grundsätze auf den konkreten Fall anzuwenden. Denn sie hat einerseits zutreffend angenommen, die Grundsätze zur Beurteilung der Äquivalenz könnten nunmehr als gefestigt angesehen werden. Anderseits gilt das Prinzip von Treu und Glauben bzw. das Rechtsmissbrauchsverbot, insbesondere in der Ausprägung widersprüchlichen Verhaltens, in der gesamten Rechtsordnung und ist - auch im Bereich des Patentrechts - nicht als in der Art technisch bedingt anzusehen, dass das Patentgericht als Fachgericht zur Beurteilung dieser Frage besonders qualifiziert erschiene. Das Bundesgericht als Rechtsmittelinstanz kann diese Frage vielmehr frei prüfen, ohne dass besondere Fachkenntnisse erforderlich wären.

2.3. Die Rüge rechtsfehlerhafter Bildung des Spruchkörpers ist unbegründet, soweit sie zulässig sein sollte.

3.
Die Klägerin begehrt die Feststellung, dass sie das Patent mit ihrem Produkt nicht verletzt, das anstelle von Pemetrexed-Dinatrium die Wirkstoffe Pemetrexed-Dikalium oder Pemetrexed-Ditromethamin oder Pemetrexed-Disäure enthält, wobei sie im Eventualbegehren präzisiert, dass ihr Produkt kein Pemetrexed-Dinatrium enthält und weder als Hilfsstoff im Medikament noch in einer zur Verabreichung bestimmten Lösung Natrium-Ionen vorhanden sind, mit denen Pemetrexed-Dinatrium gebildet werden könnte. Nach der Feststellung der Vorinstanz sind sich die Parteien einig, dass allein die Verwirklichung des Merkmals "pemetrexed disodium" bzw. "Pemetrexed-Dinatrium" strittig ist.

3.1. Der unabhängige Anspruch 1 von EP xxx lautet wie folgt:

"Use of pemetrexed disodium in the manufacture of a medicament for use in combination therapy for inhibiting tumor growth in mammals wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof, said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin."

"Verwendung von Pemetrexeddinatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcob alaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist."

Anspruch 12 des Patents lautet:

"A product containing pemetrexed disodium, vitamin B12 or a pharmaceutical derivativ e thereof said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin, and, optionally, a folic binding protein binding agent selected from the group consisting of folic acid, (6R) -5-methyl-5,6,7,8-tetra hydrofolic acid and (6R) -5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid, or a physiologically available salt or ester thereof, as a combined preparation for the simultaneous, separate or sequential use in inhibiting tumor growth."

"Produkt, das Pemetrexeddinatrium, Vita min B12 oder ein pharmazeutisches Derivat hiervon enthält, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und das optional ein Folsäurebindeproteinbindemittel enthält, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Folsäure, (6R) -5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R) -5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch verfügbaren Salz oder Ester hiervon, als ein Kombinationspräparat zur simultanen, separaten oder sequenziellen Verwendung bei der Hemmung eines Tumorwachstums."

3.2. Die Vorinstanz hat erwogen, dass eine Nachmachung oder wortsinngemässe Verletzung des Streitpatents (nur) auszuschliessen ist, wenn Pemetrexed-Dinatrium weder im Medikament selber enthalten ist noch durch Natrium-Ionen gebildet werden kann, die als Hilfsstoffe oder in der Lösung zur Verabreichung des Medikaments vorhanden sind. Sie hat daher das entsprechend präzisierte Eventualbegehren der Klägerin ihrer Beurteilung zugrunde gelegt, ob eine Nachahmung vorliegt. Die Beschwerdeführerinnen stellen nicht in Frage, dass ein Produkt mit den Merkmalen gemäss dem Eventualbegehren der Klägerin ihr Patent nicht wortsinngemäss verwendet.

3.3. Die Beschwerdeführerinnen halten jedoch daran fest, dass das medizinische Personal - unbesehen allfälliger Anweisungen in Packungsbeilagen etc. - das Produkt der Klägerin in einer Salzlösung verabreichen werde, da es diese Verabreichungsform vom Originalpräparat her gewohnt sei. Sie halten dafür, damit hätten sie eine Teilnahme der Klägerin an der wortsinngemässen Verwendung ihres Patents durch die Abnehmer behauptet. Sie rügen als Verweigerung ihres Rechtes auf Beweis und als willkürliche tatsächliche Annahme, dass die Vorinstanz ihren Antrag auf Einholung eines Gutachtens in der Erwägung abwies, es sei notorisch, dass sich das medizinische Personal schon aus Gründen der Haftung an die Anweisungen über die Art der Verabreichung eines Medikaments halte.

3.3.1. Nach Art. 66 lit. d des Bundesgesetzes vom 25. Juni 1954 über die Erfindungspatente (Patentgesetz, PatG; SR 232.14) kann zivil- und strafrechtlich zur Verantwortung gezogen werden, wer zu patentverletzenden Handlungen anstiftet, bei ihnen mitwirkt, ihre Begehung begünstigt oder erleichtert. Typische Anwendungsfälle einer solchen Teilnahme sind das Anbieten und Inverkehrbringen von Vorrichtungen zur Verwendung in einem patentierten Verfahren, wobei für nicht allgemein im Handel erhältliche Waren oder Vorrichtungen eine Teilnahme im Sinne von Art. 66 lit. d PatG nur unter zwei Voraussetzungen zu bejahen ist. Einerseits folgt aus dem Begriff der Akzessorietät der Teilnahme, dass der Abnehmer die Vorrichtung oder Ware patentverletzend einsetzen oder einzusetzen beabsichtigen muss, anderseits macht der Anbieter oder Lieferer sich zivilrechtlich nur verantwortlich, wenn er weiss oder wissen muss, dass die von ihm angebotenen oder gelieferten Mittel geeignet und vom Empfänger des Angebots oder der Lieferung dazu bestimmt sind, für die Benützung der geschützten Erfindung verwendet zu werden (**BGE 129 III 588** E. 4.1 S. 592 mit Hinweisen).

3.3.2. Aufgrund der Feststellungen im angefochtenen Entscheid, welche die Beschwerdeführerinnen nicht als unvollständig kritisieren (vgl. Art. 105 Abs. 2 BGG und **BGE 140 III 86** E. 2 S. 90), sind die Voraussetzungen einer Teilnahme der Klägerin an einer patentverletzenden Handlung ihrer Abnehmer nicht erfüllt. Denn es ist danach nicht erkennbar, welches Interesse diese Abnehmer an einer Verabreichung des Produkts der Klägerin in einer Salzlösung haben könnten. Für die Annahme, die Abnehmer des Medikaments der Klägerin würden dieses in patentverletzender Weise verabreichen, bedürfte es jedoch konkreter Anhaltspunkte dafür, dass dieser Einsatz beabsichtigt sein könnte. Eine derartige Absicht ergibt sich entgegen der Ansicht der Beschwerdeführerinnen nicht aus der behaupteten Übung, wonach das medizinische Personal die Form der Verabreichung vorziehe, welche für das Originalmedikament vorgeschrieben sei. Dass die Beschwerdeführerinnen vorgebracht hätten, die Produkte der Klägerin würden von den Empfängern mit der Absicht erworben, diese in einer Salzlösung zu verabreichen, behaupten sie nicht. Da die Produkte der Klägerin von den Empfängern daher nicht dazu bestimmt sind, die geschützte Erfindung der Beschwerdeführerin 1 wortsinngemäss zu verwenden, sind die Voraussetzungen einer Teilnahmehandlung nicht erfüllt. Die Vorinstanz hat das Recht auf Beweis nicht verletzt und konnte im Ergebnis ohne Verletzung von Bundesrecht verneinen, dass die Klägerin an einer Nachmachung des Patents der Beschwerdeführerin 1 durch ihre Abnehmer teilnimmt.

4.
Die Vorinstanz hateine Nachahmung des Patents der Beschwerdeführerin 1 durch die Klägerin zunächst in der Erwägung verneint, das im Patent beanspruchte Merkmal "Pemetrexed-Dinatrium" - das die Klägerin durch "Pemetrexed-D ikalium" oder "Pemetrexed-Ditromethamin" oder "Pemetrexed-Disäure" ersetzt - sei im Erteilungsverfahren als Einschränkung in den Anspruch aufgenommen worden, weshalb die Patentinhaberin unbesehen des Grundes für diese Einschränkung nach Treu und Glauben keinen Schutz für Äquivalente dieses Merkmals beanspruchen könne.

4.1. Nach den Feststellungen der Vorinstanz zum Erteilungsverfahren ersetzte die Beschwerdeführerin 1 den ursprünglich verwendeten Ausdruck "antifolate" durch "pemetrexed", weil der Prüfer in seinem Amtsbescheid vom 9. März 2004 den Wirkstoff als nicht hinreichend offenbart beanstandet hatte. Darauf beanstandete der Prüfer am 17. Mai 2005, die Änderung bedeute eine unzulässige Erweiterung im Sinne von Art. 123 Abs. 2 des Europäischen Patentübereinkommens vom 5. Oktober 1973, revidiert in München am 29. November 2000 (EPÜ 2000; SR 0.232.142.2), da in den ursprünglichen Unterlagen der Ausdruck "pemetrexed" nicht zu finden sei und dieser Stoff sicher ein anderer sei als das in den ursprünglichen Unterlagen erwähnte "pemetrexed disodium". Die Beschwerdeführerin 1 schränkte darauf den Anspruch ein auf das in den ursprünglichen Unterlagen ausdrücklich erwähnte Pemetrexed-Dinatrium. Die Ausweitung genau dieser Definition im Rahmen der Äquivalenzbetrachtung stellt nach den Erwägungen im angefochtenen Entscheid einen Verstoss gegen Treu und Glauben dar. Es geht nach den Erwägungen der Vorinstanz um einen Anwendungsfall von Art. 2 ZGB und nicht um die Auslegung des Anspruchs. Sie hält dafür (E. 4.5.3), es stelle eine Zuwiderhandlung gegen das eigene frühere Verhalten im Sinne von Art. 2 ZGB dar, sich im Erteilungsverfahren einzuschränken, um das Patent reibungslos zu erhalten, und dann nach erfolgter Erteilung einen Schutz geltend zu machen, wie wenn die Einschränkung nicht erfolgt wäre.

4.2. Nach Art. 2 ZGB hat jedermann in der Ausübung seiner Rechte und in der Erfüllung seiner Pflichten nach Treu und Glauben zu handeln (Abs. 1). Der offenbare Missbrauch eines Rechtes findet keinen Rechtsschutz (Abs. 2). Als allgemeiner Rechtsgrundsatz gilt das Rechtsmissbrauchsverbot in der ganzen Rechtsordnung mit Einschluss des öffentlichen Rechts sowie des Prozess- und Vollstreckungsrechts. Es bildet Bestandteil des schweizerischen *Ordre public* und ist von jeder Instanz von Amtes wegen anzuwenden (**BGE 128 III 201** E. 1c S. 206; **122 II 193** E. 2c/ee S. 198). Die Geltendmachung eines Rechts ist missbräuchlich, wenn sie im Widerspruch zu einem früheren Verhalten steht und dadurch erweckte berechtigte Erwartungen enttäuscht (**BGE 140 III 481** E. 2.3.2; **138 III 401** E. 2.2; **130 III 113** E. 4.2; **129 III 493** E. 5.1 S. 597; **125 III 257** E. 2a; vgl. auch **BGE 137 III 208** E. 2.5 S. 211; **135 III 162** E. 3.3.1 S. 169; **133 I 149** E. 3.3 S. 154; je mit Hinweisen). Widersprüchliches Verhalten kann ohne Enttäuschung berechtigter Erwartungen auch in einer gegenwärtigen, in sich völlig unvereinbaren und darum widersprüchlichen Verhaltensweise gesehen werden (**BGE 138 III 401** E. 2.2). Dabei ist zu beachten, dass Art. 2 Abs. 2 ZGB nicht allgemein für bestimmte Arten von Fällen die Bestimmungen des Zivilrechts ausser Kraft setzt, sondern das Gericht bloss anweist, den besonderen Umständen des Einzelfalls Rechnung zu tragen. Die Norm dient als korrigierender "Notbehelf" für die Fälle, in denen formales Recht zu materiell krassem Unrecht führen würde (**BGE 134 III 52** E. 2.1). Rechtsmissbrauch ist restriktiv anzunehmen (**BGE 139 III 24** E. 3.3; **135 III 162** E. 3.3.1 S. 169; Urteil 5A_745/2016 vom 15. Mai 2017 E. 3.1, zur Publikation vorgesehen). Einen Grundsatz der Gebundenheit an das eigene Handeln gibt es nicht. Vielmehr ist in einem Widerspruch zu *früherem* Verhalten nur dann ein Verstoss gegen Treu und Glauben zu erblicken, wenn dieses ein schutzwürdiges Vertrauen begründet hat, das durch die neuen Handlungen enttäuscht wird (**BGE 125 III 257** E. 2a S. 259 mit Hinweisen, vgl. auch HEINZ HAUSHEER/REGINA A. AEBI-MÜLLER, in: Berner Kommentar, 2012, N. 268 ff. zu Art. 2 ZGB).

4.3. Der sachliche Geltungsbereich bzw. Schutzbereich des Patents bestimmt sich gemäss Art. 51 Abs. 2 PatG bzw. Art. 69 Abs. 1 Satz 1 EPÜ 2000 nach den Patentansprüchen. Die in den Patentansprüchen umschriebenen technischen Anleitungen sind so auszulegen, wie der Fachmann sie versteht (**BGE 132 III 83** E. 3.4 S. 87 mit Hinweisen; Urteile 4A_131/2016 vom 3. Oktober 2016 E. 4.2.1, nicht publ. in **BGE 142 III 772**; 4A_371/2016 vom 14. Oktober 2016 E. 5.3; 4A_541/2013 vom 2. Juni 2014 E. 4.2.1). Ausgangspunkt jeder Auslegung bildet deren Wortlaut. Die Beschreibung und die Zeichnungen sind zur Auslegung der Patentansprüche heranzuziehen (Art. 51 Abs. 3 PatG bzw. Art. 69 Abs. 1 Satz 2 EPÜ 2000). Das allgemeine Fachwissen ist als sog. liquider Stand der Technik ebenfalls Auslegungsmittel (Urteil 4A_131/2016 vom 3. Oktober 2016 E. 4.2.1, nicht publ. in **BGE 142 III 772** mit Verweis auf PETER HEINRICH, Kommentar zu PatG/EPÜ, 2. Aufl. 2010, N. 54 zu Art. 51 PatG; FRITZ BLUMER, Schutzbereich des Patents, in: Bertschinger und andere [Hrsg.], Schweizerisches und europäisches Patentrecht, Handbücher für die Anwaltspraxis, Bd. VI, 2002, Rz. 14.41; THIERRY CALAME, in: von Büren/David [Hrsg.], Patentrecht und Know-how, SIWR Bd. IV, 2006, S. 413).

Die Entstehungsgeschichte bzw. das Erteilungsverfahren ist dagegen nach herrschender Auffassung für die Auslegung der Patentansprüche und damit auch für die Bestimmung des Schutzbereichs grundsätzlich nicht massgebend, obwohl die Erteilungsakten öffentlich zugänglich sind (vgl. BLUMER, a.a.O., Rz. 14.101 mit Verweis auf Art. 90 Abs. 3 PatV, Art. 128 Abs. 4 EPÜ 2000). Es wird in der Lehre sowie der Rechtsprechung anderer Mitgliedstaaten des EPÜ 2000 überwiegend abgelehnt, im Erteilungsverfahren gemachte Äusserungen des Patentinhabers zur Auslegung der Patentansprüche beizuziehen (vgl. BLUMER, a.a.O., Rz. 14.101; UWE SCHAREN in: Benkard, Europäisches Patentübereikommen, 2. Aufl., München 2012, N. 27 ff. zu Art. 69 EPÜ; je mit zahlreichen Hinweisen). Verzichte und Beschränkungen, die der Anmelder im Erteilungsverfahren vorgenommen hat, sind danach nur insoweit zu berücksichtigen, als sie in den Patentansprüchen sowie allenfalls in der Beschreibung zum Ausdruck kommen (vgl. **BGE 122 III 81** E. 4a; DIETER STAUDER, in: Singer/Stauder, Europäisches Patentübereinkommen, 7. Aufl., Köln 2016, N. 28 zu Art. 69 EPÜ). Wird dieser Auffassung gefolgt, lässt sich gestützt auf die Erteilungsakten von vornherein kein schutzwürdiges Vertrauen Dritter begründen.

4.4. Ob die Erteilungsakten für die Auslegung im Ausnahmefall dennoch beigezogen werden können, kann offenbleiben. Denn die Vorinstanz hat das Merkmal "pemetrexed disodium" ausdrücklich nicht aufgrund einer Auslegung der Patentansprüche der Adäquanzbetrachtung entzogen. Immerhin kann ihr nicht gefolgt werden, wenn sie in diesem Zusammenhang eine Einschränkung des Schutzbereichs auf blosse Nachmachung aus der Beschreibung (Ziffer 0022) ableiten wollte. Nach dem angefochtenen Urteil wird im Patent der Beschwerdeführerin 1 eindeutig definiert, dass in diesem Patent unter "Antifolat" bzw. "Antifolatwirkstoff" Pemetrexed-Dinatrium zu verstehen sei. Denn es werde in einem

ersten Satz allgemein "antifolate" bzw. "antifolate drug" beschrieben und in einem zweiten Satz erklärt, "antifolate" bzw. "antifolate drug" sei für den Gebrauch in diesem Patent das Pemetrexed-Disodium der Marke "D._____", wie es von der Beschwerdeführerin 1 hergestellt werde. Die Beschwerdeführerinnen weisen zutreffend darauf hin, dass in der Beschreibung nicht einmal allgemein Pemetrexed-Dinatrium als das von der Beschwerdeführerin 1 verwendete Antifolat benannt wird, sondern spezifisch erklärt wird, sie verwende ihr eigenes Markenprodukt. Dass jedoch mit "Pemetrexed-Dinatrium" der Stoff und nicht besonders das Markenprodukt der Beschwerdeführerin 1 beansprucht wird, stellt die Vorinstanz selbst dar, wenn sie in anderem Zusammenhang ausführt, dass die Verwendung des Stoffes "Pemetrexed-Dinatrium" - nicht nur des Markenprodukts "D._____" - zu einer Nachmachung bzw. wortsinngemässen Verwendung des Patents führen würde. Aus der Beschreibung ergibt sich nicht, dass die Beschwerdeführerin 1 in Bezug auf das Merkmal "Pemetrexed-Dinatrium" auf den Schutz gegen Nachahmung verzichtet hätte. Darauf ist hier allerdings nicht weiter einzugehen, da die Vorinstanz klarstellt, sie entziehe das Merkmal "Pemetrexed-Dinatrium" nicht aufgrund der Auslegung des Patents der Äquivalenz-Beurteilung, sondern aus der Erwägung, dass der Patentinhaber nach Treu und Glauben an die Einschränkungen gebunden sei, die er im Erteilungsverfahren vorgenommen habe.

4.5. Ein widersprüchliches Verhalten des Patentinhabers kann nicht allein darin erblickt werden, dass für ein ursprüngliches Merkmal Beschränkungen vorgenommen werden und in der Folge (auf Grundlage des eingeschränkten Patentanspruchs) Schutz gegen Nachahmung beansprucht wird. Die Einschränkung eines Merkmals stellt nicht ohne weiteres und unbesehen des Grundes für diese Einschränkung eine Erklärung des Verzichts auf den Schutz gegen Nachahmung dar. Denn eine Einschränkung des Patentanspruchs im Erteilungsverfahren hat auch ohne Verzicht auf den Schutz gegen Nachahmung eine Einschränkung des Schutzbereichs zur Folge: Wären die Merkmale, welche als Äquivalente in Frage kommen, ihrerseits beansprucht, so wäre auch in Bezug auf diese - weiteren - Merkmale zu beurteilen, ob eine behauptete Verletzungsform dafür Äquivalente verwendet.

Die Beschwerdeführerinnen weisen in diesem Zusammenhang zutreffend auf die einschränkende Praxis zur Erweiterung gemäss Art. 123 Abs. 2 EPÜ 2000 im Erteilungsverfahren hin. Danach darf zur Beachtung des Erweiterungsverbots eine Änderung nur im Rahmen dessen erfolgen, was der Fachmann den ursprünglichen Unterlagen *unmittelbar und eindeutig*entnehmen kann, wozu Äquivalente gerade nicht gehören. Die Ansicht der Vorinstanz, wonach die Einschränkung eines Merkmals im Erteilungsverfahren unbesehen des Grundes für diese Einschränkung zu einem Verzicht auf den Schutz gegen Nachahmung in Bezug auf dieses Merkmal führt, widerspricht Art. 66 lit. a PatG, wonach als Benützung auch die Nachahmung gilt.

Im Übrigen wäre auch nicht ersichtlich, inwiefern aufgrund der Erteilungsakten ein nach Art. 2 ZGBschutzwürdiges Vertrauen Dritter begründet werden könnte, dass der Patentinhaber später von dem ihm gewährten Patentschutz nur in bestimmter Weise Gebrauch macht, sollten diese Unterlagen - entgegen der erwähnten herrrschenden Auffassung - beachtlich sein.

4.6. Die Beschwerdeführerin 1 hat nach dem angefochtenen Entscheid im Erteilungsverfahren das umstrittene Merkmal eingeschränkt, um den Einwänden und damit einer Zurückweisung des Patents durch den Prüfer zu entgegnen. Darin liegen keine besonderen Umstände, die des korrigierenden "Notbehelfs" von Art. 2 ZGB bedürften, um materiell krasses Unrecht zu verhindern; dass der Beschwerdeführerin 1 allenfalls andere Möglichkeiten (wie die von der Vorinstanz erwähnte Zwischenverallgemeinerung) zur Verfügung gestanden wären, ändert daran nichts. Der Beschwerdeführerin 1 ist kein Verstoss gegen das Rechtsmissbrauchsverbot vorzuwerfen, indem sie sich trotz der erfolgten Einschränkung auf "pemetrexed disodium" auf den Schutz gegen Nachahmung durch Äquivalente in Bezug auf dieses Merkmal beruft.

5.
Die Vorinstanz hat in einer Eventualerwägung die Patentverletzung durch Äquivalente verneint (E. 4.6). Die Beschwerdeführerinnen rügen, die Vorinstanz habe damit Art. 69 EPÜ 2000 bzw. Art. 66 lit. a PatG verletzt. Sie verweisen unter anderem auf das Urteil des deutschen Bundesgerichtshofs (BGH) vom 14. Juni 2016 (X ZR 29/15 publ. in: GRUR 9/2016 S. 921 ff.), das in einer parallelen Streitsache zwischen denselben Parteien bzw. mit ihnen verbundenen Gesellschaften erging, und legen ein Urteil des Oberlandesgerichts München vom 18. Mai 2017 (6 U 3039/16) ins Recht. Ausserdem haben sie das - ebenfalls von Amtes wegen zu berücksichtigende - Urteil des Supreme Court des Vereinigten Königreichs vom 12. Juli 2017 ([2017] UKSC 48) zu den Akten gegeben.

5.1. Eine Patentverletzung begeht, wer die patentierte Erfindung widerrechtlich benützt, wobei als Benützung auch die Nachahmung gilt (Art. 66 lit. a PatG). Eine Nachahmung im Sinne von Art. 66 lit. a zweiter Halbsatz PatG begeht, wer den patentgemässen Erfolg im Wissen um die patentierte Lehre in abweichender oder abgewandelter Form verwirklicht (**BGE 142 III 772** E. 6.2 S. 776 mit Hinweisen). Nach Art. 2 des Protokolls über die Auslegung des Artikels 69 des Europäischen Patentübereinkommens vom 29. November 2000 (SR 0.232.142.25; nachfolgend: Auslegungsprotokoll) ist denn auch bei der Bestimmung des Schutzbereichs des europäischen Patents solchen Elementen gebührend Rechnung zu tragen, die Äquivalente der in den Patentansprüchen genannten Elemente sind.

Der Beurteilung, ob die patentierte Lehre mit äquivalenten Mitteln verwendet wird, werden regelmässig drei Fragen zugrundegelegt. Es wird erstens verlangt, dass das abgewandelte Merkmal objektiv die gleiche Funktion für die Verwirklichung der technischen Lehre erzielen muss wie das im Patent beanspruchte (sog. Gleichwirkung); zweitens wird gefordert, dass das abgewandelte Merkmal dem Fachmann durch die patentierte Lehre nahegelegt sein muss (sog. Auffindbarkeit) und als drittes Kriterium wird die Gleichwertigkeit verlangt in dem Sinne, dass der Fachmann die abgewandelte Ausführung als gleichwertige Lösung in Betracht zieht (**BGE 142 III 772** E. 6.2 mit Verweisen). Dabei ist

stets zu berücksichtigen, dass nach Art. 1 des Auslegungsprotokolls unter dem Schutzbereich des europäischen Patents nicht nur das zu verstehen ist, was sich aus dem genauen Wortlaut der Patentansprüche ergibt, dass aber ebenso wenig die Patentansprüche lediglich als Richtlinie dienen und der Schutzbereich sich auch auf das erstreckt, was sich dem Fachmann nach Prüfung der Beschreibung und der Zeichnungen als Schutzbegehren des Patentinhabers darstellt. Die Auslegung soll vielmehr zwischen diesen extremen Auffassungen liegen und einen angemessenen Schutz für den Patentinhaber mit ausreichender Rechtssicherheit für Dritte verbinden.

5.2. Im vorliegenden Fall ist nicht umstritten, dass die Klägerin das Patent der Beschwerdeführerin 1 nachahmt, wenn die von ihr statt des beanspruchten Antifolats "Pemetrexed-Dinatrium" verwendeten Formeln "Pemetrexed-Dikalium" oder "Pemetrexed-Ditromethamin" oder "Pemetrexed-Disäure" die patentierte Lehre in äquivalenter Form verwirklichen. Die Vorinstanz hat (E. 4.6.1) die erste Frage der Gleichwirkung für den Wirkstoff "Pemetrexed-Disäure" bejaht aus der Erwägung, dass das Produkt der Klägerin mit "Pemetrexed-Disäure" bzw. dem entsprechenden Tromethaminsalz von der Swissmedic als bekannter Wirkstoff zugelassen wurde. Sie hat die zweite Frage in der Erwägung (E. 4.6.2) ebenfalls bejaht, es sei für den Fachmann bzw. das Fachteam - das sie aus Onkologe und Chemiker oder mindestens einem erfahrenen Pharmakologen zusammensetzt - nach allgemeinem Fachwissen klar gewesen, dass Protonen, Kalium und Tromethamin übliche verwendete Kationen in pharmazeutischen Verbindungen seien; da Pemetrexed mit Anionen wirkt, wäre für den Fachmann klar gewesen, dass die gleiche Wirkung mit den Produkten der Klägerin zu erwarten war. Die Vorinstanz (E. 4.6.3) verneinte dagegen die Gleichwertigkeit im Wesentlichen in der Erwägung, die Beschwerdeführerin 1 habe sich willentlich auf die Dinatrium-Form beschränkt und es gebe im Streitpatent keine Hinweise auf andere geeignete Pemetrexed-Formen.

5.3. Die Beschwerdegegnerin ist als im vorinstanzlichen Verfahren obsiegende Partei zur Stützung ihres Antrags auf Bestätigung mit Einwänden gegen Begründungen des angefochtenen Urteils zu hören, in denen ihr Standpunkt verworfen wird. Sie bestreitet in der Antwort, dass das Arzneimittel, das sie anbietet, das Merkmal "Pemetrexed-Dinatrium" gleichwirkend verwirklicht. Sie kritisiert namentlich die Feststellung der Vorinstanz, dass die von ihr tatsächlich unter der Marke "F._____" vertriebene "Pemetrexed-Disäure" als Generikum zugelassen worden sei. Vielmehr sei dieses als Hybrid-Arzneimittel in dem Sinne zugelassen worden, dass zwar kein vollständiges klinisches Untersuchungsprogramm mehr erforderlich war, jedoch mehr Untersuchungen vorgenommen werden mussten als im Falle eines Generikums.

5.3.1. Nach den Vorbringen der Beschwerdegegnerin muss ein Medikament neben seiner eigentlichen pharmakologischen Wirkung ausreichend lagerstabil sein (darf sich z.B. nicht unter Licht- oder Temperatureinwirkung zersetzen), es muss auch eine ausreichende Löslichkeit aufweisen, wenn es als intravenöse Lösung verabreicht werden soll, es muss zuverlässig und kostengünstig herstellbar sein (ohne störende Verunreinigungen) und darf keine unannehmbaren Nebenwirkungen aufweisen. Die Klägerin habe ihren Wirkstoff Pemetrexed-Disäure in einem Tromethamin-Puffer formulieren müssen, da er praktisch unlöslich in Wasser sei; auch hätten die Studien zur Bestimmung der Stabilität mehrere Monate gedauert. Schliesslich verhielten sich Pemetrexed-Dinatrium und Pemetrexed-Disäure/Tromethamin im Körper nicht identisch. Die beiden Produkte hätten zwar ein ähnliches, aber keineswegs identisches Verhalten. So gelange Pemetrexed-Dinatrium in etwas grösseren Mengen in das Zellinnere und stehe somit in grösserem Mass für die tumorhemmende Wirkung zur Verfügung. Die Vorinstanz habe zwar zutreffend erkannt, dass es auf die erfindungswesentlichen Eigenschaften ankomme, hier also auf die Eignung beider Substanzen in der Therapie zur Tumorhemmung bei Säugern. Sie habe indes zu Unrecht nicht berücksichtigt, dass die Menge des in der Zelle vorhandenen Antifolats unterschiedlich sei und dass das Produkt der Klägerin unter Kühlung gelagert werden müsse und nur für eine Lagerung von 18 Monaten empfohlen sei, während für das Pemetrexed-Dinatrium der Beschwerdeführerin 1 derartige Einschränkungen nicht bekannt seien. Das Produkt der Klägerin enthalte den Zusatzstoff Tromethamin, der mit Cisplatin - einem Standardmedikament zur Behandlung des hier vornehmlich interessierenden Lungenkrebs - inkompatibel sei, was die Krebstherapie mit ihrem Produkt einschränken könne.

5.3.2. Die Beschwerdeführerinnen bekräftigen in der Replik ihren Standpunkt, dass der tumorhemmende Wirkstoff allein das freie Pemetrexed sei, wobei sowohl für den Transport in die Zelle wie auch für die Umwandlung in die polyglutamierte Form das Vorhandensein des Pemetrexed-Anions Voraussetzung sei. Das freie Pemetrexed sei sowohl im Produkt der Beschwerdeführerinnen wie auch in demjenigen der Beschwerdegegnerin der Wirkstoff - und nicht eine seiner Salzformen. Die von der Beschwerdegegnerin relevierten Unterschiede würden sich auf die physikalischen Eigenschaften wie Stabilität, unterschiedliche Eigenschaften des im Produkt der Beschwerdegegnerin verwendeten, alternativen Salzbildners Tromethamin oder angebliche Unterschiede in gewissen Versuchen beziehen. Da sich die spezifische Form durch Auflösung der jeweiligen Produkte in der zur Verabreichung bestimmten Infusionslösung zersetzten und nicht mehr existierten, liege auf der Hand, dass diese Form für die Wirksamkeit der Behandlung nicht relevant sein könne; die Beschwerdegegnerin bestätige denn auch in anderem Zusammenhang selbst, dass die Ionen in wässriger Lösung dissoziierten, das aktive Pemetrexed freigesetzt werde und die Salzform in der intravenösen Lösung nicht mehr existiere. Die Beschwerdeführerinnen beziehen sich auf den Assessment report der European Medicines Agency vom 19. November 2015 betreffend Pemetrexed Actavis (EMA-Report oder EPAR), wo (auf S. 26) festgehalten wird, dass das Pemetrexed 25 mg/mL Konzentrat für die Auflösung in der Infusionslösung dieselbe aktive Substanz enthalte wie das Referenzprodukt "D._____", aber verbunden mit einem anderen Salz (Tromethamine statt Sodium) oder im Original "Pemetrexed 25mg/mL concentrate for solution for infusion contains the same active substance as the reference product D._____, but conjugated to a different salt (tromethamine salt instead of sodium salt) ". Sie zitieren den EPAR (S. 27), wonach aufgrund der Austauschbarkeit der Salzformen zusätzliche klinische Studien nicht erforderlich seien.

5.3.3. Ein Merkmal wirkt grundsätzlich gleich, wenn damit das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem mit gleicher Wirkung gelöst wird, was weder durch einen blossen Einzelvergleich noch in der Beurteilung des Leistungsergebnisses insgesamt beurteilt werden kann (vgl. SCHAREN, a.a.O., N. 58 zu Art. 69 EPÜ; BLUMER, a.a.O., Rz. 14.87). Vielmehr muss die abgewandelte Ausführungsform alle diejenigen Wirkungen erzielen, die nach dem Verständnis des Fachmanns mit den einzelnen technischen Merkmalen des Patentanspruchs für sich und in ihrem Zusammenwirken erzielt werden sollen (PETER MEIER-BECK, Purposive Construction oder Äquivalenz? GRUR Int. 10/2005 S. 800). Im vorliegenden Fall kann das der Erfindung zugrunde liegende Problem mit den in der Parallel-Streitigkeit befassten deutschen Gerichten so formuliert werden, dass die für den Patienten nachteiligen toxischen Effekte reduziert werden sollen, die durch die Verabreichung von Pemetrexed-Dinatrium als Antifolat bzw. durch das verwendete Antifolat verursacht werden, ohne dass die therapeutische Wirksamkeit nachteilig beeinflusst wird (BGH-Urteil X ZR 29/15 vom 14. Juni 2016, a.a.O., S. 921 Rz. 10, 17). Die für die Lösung des Problems im Verwendungspatent beanspruchten Merkmale lassen sich danach wie folgt gliedern (a.a.O., S. 922 Rz. 19) :

"1. Pemetrexeddinatrium wird verwendet zur Herstellung eines Arzneimittels.
2. Das Arzneimittel dient der Verwendung in einer Kombinations- therapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern.
3. Das Arzneimittel soll in Kombination mit Vit amin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden.
4. Das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 ist Hydroxoco- balamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobala minperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorco- balamin oder Cobalamin."

5.3.4. Der tumorhemmende Wirkstoff im Medikament gemäss Merkmal 1 ist Pemetrexed (-Anion). Das ergibt sich klar aus der Zulassung des klägerischen Präparats, auf die sich die Vorinstanz stützt. Die Behauptung der Beschwerdegegnerin in der Duplik, dass der Begriff "active substance" im EMA-Report "unscharf" verwendet werde, vermag die Aussage darin nicht in Frage zu stellen, dass der Wirkstoff zur Tumorhemmung Pemetrexed ist, der zunächst zwar je mit einem unterschiedlichen Salz konjugiert ist ("but conjugated to a different salt"), aber in der Infusionslösung dissoziiert, so dass den Patienten intravenös Pemetrexed (-Anion) verabreicht wird. Die von der Beschwerdegegnerin aufgeführten Unterschiede betreffen im Wesentlichen die Ausgangsstoffe zur Herstellung des tumorhemmenden Medikaments mit dem Wirkstoff Pemetrexed. Die dem Wirkstoff angehängte Disäure im Produkt der Beschwerdegegnerin erfüllt dieselbe Funktion wie das im Patent benannte Dinatrium. Sie dient nach der eigenen Darstellung der Beschwerdegegnerin der Lagerung und ist so löslich, dass das tumorhemmende Pemetrexed in einer Infusionslösung verabreicht werden kann. Die von der Beschwerdegegnerin aufgeführten Unterschiede - weniger Wirkstoff pro Zelle, weniger gute Haltbarkeit, andere Löslichkeit und mögliche Unverträglichkeit - vermögen die Gleichwirkung der angehängten Disäure mit dem beanspruchten Dinatrium für das erfindungsgemässe, kombinierte Arzneimittel nicht in Frage zu stellen. Sie betreffen die Herstellung des zur Tumorhemmung bestimmten Medikaments, für das im Patent der Beschwerdeführerin 1 zweckgebundener Stoffschutz beansprucht wird (vgl. BGH-Urteil vom 14. Juni 2016, a.a.O., S. 923 Rz. 30)

5.3.5. Die Vorinstanz hat aus den Unterlagen zur Zulassung des Produkts der Beschwerdegegnerin ohne Bundesrechtsverletzung geschlossen, dass das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem gleichwirkend gelöst wird, wenn als Ausgangsprodukt zur Herstellung des tumorhemmenden Arzneimittels statt "Pemetrexed-Dinatrium" die von der Beschwerdegegnerin tatsächlich verwendete Pemetrexed-Disäure angewendet wird. Denn die aktive, tumorhemmende Substanz, deren Wirksamkeit durch die Anleitung im Patent durch die methylmalonsäuresenkenden Mittel nicht in Frage gestellt werden soll, ist Pemetrexed, während für die Lösung der dem Patent zugrunde liegenden Aufgabe unerheblich ist, welches Gegenion zum Einsatz kommt, da dieses weder Einfluss auf die Tumorhemmung noch auf die durch Pemetrexed verursachten Nebenwirkungen noch auf die Wirkungen der beanspruchten methylmalonsäuresenkenden Mittel hat (vgl. Oberlandesgericht München im Urteil vom 18. Mai 2017, E. II.B. 3b/cc S. 42). Der Antwort ist denn auch nicht zu entnehmen, inwiefern für die Gleichwirkung des Produkts der Klägerin für die im Patent beanspruchte Lösung wesentlich sein könnte, dass nach der Behauptung der Beschwerdegegnerin mit dem auf der Basis von Pemetrexed-Disäure hergestellten Medikament etwas weniger Wirkstoff in die Zelle transportiert werden könne und eine - in der Duplik relativierte - Unverträglichkeit mit Cisplatin beachtet werden müsse. Dass die Abwandlung im Wesentlichen das gleiche Ergebnis wie die Erfindung auf im Wesentlichen die gleiche Weise erzielt, hat auch der britische Supreme Court im Urteil vom 12. Juli 2017 (Rz. 60, 68 als sog. erste "Improver"-Frage) bejaht.

5.3.6. Der Einwand der Beschwerdegegnerin, die Vorinstanz habe die Gleichwirkung bundesrechtswidrig bejaht, ist unbegründet.

5.4. Die Vorinstanz hat die Auffindbarkeit der abgewandelten Form für den Fachmann bejaht, was die Beschwerdegegnerin in der Antwort ebenfalls als Bundesrechtsverletzung kritisiert.

5.4.1. Nach der Rechtsprechung nicht nur des Bundesgerichts, sondern auch des deutschen BGH sowie nach den Präjudizien in Grossbritannien wird verlangt, dass das abgewandelte Merkmal dem Fachmann durch die patentierte Lehre nahegelegt sein muss (sog. Auffindbarkeit; **BGE 142 III 772** E. E. 6.2.1 S. 777 mit Verweisen, vgl. nun das Urteil des britischen Supreme Court vom 12. Juli 2017, Rz. 62 ff.). Der Fachmann des betreffenden Gebietes muss aufgrund seines Allgemeinwissens durch die patentierte Erfindung zur Abwandlung angeregt werden; beruht die Abwandlung ihrerseits auf

erfinderischer Tätigkeit, ist die Auffindbarkeit ausgeschlossen (vgl. **BGE 125 III 29** E. 3b S. 32 mit Verweisen). Im vorliegenden Fall umschreibt die Vorinstanz - im Wesentlichen in Übereinstimmung mit den ausländischen Urteilen in den Parallelverfahren - den Fachmann als Fachteam bestehend aus einem Onkologen und einem Chemiker oder einem erfahrenen Pharmakologen. Nach den Feststellungen der Vorinstanz sind dem Fachmann zum Prioritätszeitpunkt grundsätzlich Tromethamin oder Protonen als pharmazeutisch akzeptable und übliche Kationen für Wirkstoffe bekannt gewesen. Nach den Erwägungen im angefochtenen Entscheid war für den Fachmann klar, dass bei physiologischem pH die Pemetrexed-Disäure zumindest teilweise deprotoniert. Für den Fachmann wäre daher klar gewesen, dass die gleiche Wirkung (jeweils verursacht durch die Anionen) mit Pemetrexed-Disäure zu erwarten ist, wie die mit Pemetrexed-Dinatrium erzielte. Dem Einwand der Beschwerdegegnerin, dass man nicht gewusst habe, welche Ionen brauchbar seien, hat die Vorinstanz entgegengehalten, dies liesse sich mit zumutbarem Experimentieraufwand abklären. Diese Beurteilung hat das Oberlandesgericht München im Urteil vom 18. Mai 2017 (E. II.B. 3c S. 44 ff., S. 48 f.) geteilt (vgl. auch das Urteil des britischen Supreme Court vom 12. Juli 2017, Rz. 69).

5.4.2. Die Beschwerdegegnerin wendet gegen die Auffindbarkeit vor allem ein, die Gleichwirkung habe zuerst experimentell ermittelt werden müssen und die Notwendigkeit der Durchführung von Experimenten spreche prima facie gegen eine offensichtliche Auffindbarkeit. Sie bemerkt zwar, die Durchführung von Experimenten im Rahmen der zweiten Äquivalenzfrage möge in jenen Fällen akzeptabel sein, in denen es lediglich um die Bestätigung einer angemessenen Erfolgserwartung geht. Sie vertritt allerdings die Auffassung, da das Resultat der Experimente nicht vorhersehbar gewesen sei und die für die Zulassung erforderlichen Stabilitätstests ein Jahr gedauert hätten, sei die Gleichwirkung der Alternativformen nicht auffindbar gewesen. Sie wendet sich namentlich gegen die Auffassung der Vorinstanz, die Experimente seien dem Fachmann zumutbar gewesen; denn entscheidend sei nicht, ob der Fachmann die Experimente hätte ausführen können, sondern ob er dies in der Erwartung einer Verbesserung oder eines Vorteils auch getan hätte. Sie kritisiert auch die Modifizierung der zweiten "Improver"-Frage durch den britischen Supreme Court.

5.4.3. Die Vorinstanz hat festgestellt, dass mit Pemetrexed-Disäure aufgrund des massgebenden allgemeinen Fachwissens die gleiche Wirkung zu erwarten ist wie mit dem im Patent benannten Pemetrexed-Dinatrium. Danach war dieselbe Wirkung entgegen der sinngemässen Behauptung der Beschwerdegegnerin vom Fachmann zu erwarten. Dass zur Bestätigung einer angemessenen Erfolgserwartung die Durchführung von Experimenten im Rahmen der zweiten Äquivalenzfrage akzeptabel ist, anerkennt die Beschwerdegegnerin selbst. Dass es sich jedoch bei den Experimenten zur Ausscheidung ungeeigneter, die berechtigten Erwartungen nicht erfüllender Pemetrexed-Gegenionen entgegen der Feststellung der Vorinstanz nicht um Routine-Tätigkeiten gehandelt hätte, bringt die Beschwerdegegnerin nicht vor. Dass die vom Fachmann gehegte Erwartung der Gleichwirkung für einzelne mit dem Wirkstoff Pemetrexed konjugierte Salze experimentell enttäuscht werden konnte, ändert nichts daran, dass der fachkundig erwartete Erfolg für die von der Beschwerdegegnerin verwendete Disäure eingetreten und experimentell bestätigt worden ist. Da der Fachmann nach seinem allgemeinen Wissen erkannte, dass das im Patent beanspruchte Pemetrexed statt mit dem benannten Dinatrium mit gleicher Wirkung mit anderen für diesen Zweck üblichen Salzen konjugiert werden kann - insbesondere mit dem von der Beschwerdegegnerin verwendeten Disäure/Tromethamin - war die Gleichwirkung auffindbar. Dass der Fachmann seine Erwartung für die tatsächlich verwendeten Salze mit Routine-Experimenten verifizieren musste und dabei in seinen Erwartungen enttäuscht werden konnte, ändert an der Auffindbarkeit nichts.

5.4.4. Die Vorinstanz hat Bundesrecht nicht verletzt, wenn sie die Auffindbarkeit für den Fachmann bejahte.

5.5. Die Vorinstanz hat die Patentverletzung durch Äquivalente mit der Begründung verneint, die von der Beschwerdegegnerin zur Herstellung des Pemetrexed-Arzneimittels verwendete Formulierung sei nicht gleichwertig.

5.5.1. Die dritte Äquivalenzfrage hat das Bundesgericht kürzlich in Bestätigung der Praxis des Bundespatentgerichts, die ihrerseits an die Praxis britischer und deutscher Gerichte anknüpft, übernommen. Danach ist zu beurteilen, ob der fachkundige Dritte bei objektiver Lektüre der Patentschrift zum Schluss gelangt, der Patentinhaber habe den Anspruch - aus welchen Gründen auch immer - so eng formuliert, dass er den Schutz für eine gleichwirkende und auffindbare Ausführung nicht beanspruche (**BGE 142 III 772** E. 6.2.3, vgl. BGH-Urteil vom 14. Juni 2016, a.a.O., S. 924 Rz. 51: "[...] wenn dem Patentanspruch aus fachmännischer Sicht zu entnehmen ist, dass die Übereinstimmung mit dem primären Wortlaut zu den wesentlichen Erfordernissen der Erfindung gehört [...].").

Die Vorinstanz hat (E. 4.6.3 S. 28) die Gleichwertigkeit der von der Beschwerdegegnerin verwendeten Ausführungsformen Pemetrexed-Dikalium, Pemetrexed-Ditromethamin und Pemetrexed-Disäure verneint mit der Begründung, der Anmelder habe im Erteilungsverfahren mit der Einschränkung auf den Äquivalenzschutz für das Merkmal "Pemetrexed-Dinatrium" verzichtet; ausserdem hat sich der Patentinhaber nach den Erwägungen der Vorinstanz auch abgesehen vom Erteilungsverfahren bewusst auf Pemetrexed-Dinatrium beschränkt, obwohl andere Salzformen bekannt waren, z.B. aus dem Stoffpatent EP yyy. Im Streitpatent gibt es danach keine Hinweise auf andere geeignete Pemetrexedformen, während beim Folat und Vitamin B12 Derivate beschrieben und beansprucht würden. Bei Orientierung am Anspruchswortlaut im Lichte der Beschreibung würde der Fachmann nach dem angefochtenen Urteil der Tatsache Bedeutung beimessen, dass ein Hinweis auf andere geeignete Formen beim Pemetrexed-Dinatrium nicht erfolgt ist. Aus diesem Grund würde der Fachmann die freie Säure oder eine andere Alternativformulierung nicht als gleichwertigen Ersatz für Dinatrium in Betracht ziehen.

5.5.2. Die Beschwerdeführerinnen rügen, die Vorinstanz habe die Gleichwertigkeit zu Unrecht verneint. Sie bringen vor, der Fachmann messe der Form des Wirkstoffs Pemetrexed keine Bedeutung zu, weil die Beschreibung ihres Patents keine irgendwie geartete Aussage zur Bedeutung der Pemetrexed-Form enthalte. Denn wäre die Form bewusst gewählt worden, so würde die Beschreibung ihre Bedeutung offenbaren. Da sie dazu und auch zur Herstellungsmethode nichts sage, könne der Beschreibung kein Grund dafür entnommen werden, weshalb das Anspruchsmerkmal Pemetrexed-Dinatrium gewählt worden sei. Es könne daher entgegen der Ansicht der Vorinstanz nicht angenommen werden, ein Durchschnittsfachmann hätte im Lichte der Beschreibung aufgrund des Anspruchsmerkmals andere übliche Formen wie -dikalium, -ditromethamin oder -disäure als ausgeschlossen erachtet. Da der Form von Pemetrexed für den tumorhemmenden Effekt oder die Kombinationstherapie mit Vitamin B12 bzw. Derivaten davon kein Einfluss zukomme, sei zudem nicht ersichtlich, weshalb der Fachmann der konkreten Form Bedeutung zumessen sollte, zumal der Anspruch als "Swiss-type-claim" formuliert sei und als Ausgangselement für das tumorhemmende Arzneimittel konkret das Markenprodukt der Beschwerdeführerinnen benannt werde.

Die Beschwerdegegnerin legt in der Antwort dagegen Gewicht auf den Umstand, dass in den Ansprüchen das Antifolat auf Pemetrexed-Dinatrium beschränkt werde, während für die methylmalonsäuresenkenden Mittel nicht nur das Vitamin B12, sondern auch Derivate aufgeführt sowie eine Auswahl von Folsäurebindeproteinbindemitteln benannt würden. Da in der Beschreibung kein Hinweis darauf enthalten sei, dass die im Streitpatent beanspruchte Erfindung auch mit anderen Antifolaten als Pemetrexed-Dinatrium realisierbar wäre, sieht die Beschwerdegegnerin die Orientierung am Anspruchswortlaut bestätigt, wonach der Schutzbereich des Patents bewusst auf Pemetrexed-Dinatrium als einziger Antifolat-Wirkstoff eingeschränkt sei.

5.5.3. Patentgesetz und EPÜ 2000 gewähren dem Patentinhaber Schutz nicht nur gegen Nachmachung bzw. gegen die wortsinngemässe Verwendung des Patents, sondern auch gegen Nachahmung bzw. gegen Äquivalente. Der Schutzbereich wird - mit Ausnahme der nachfolgend zu erörternden bewusst gewählten Beschränkung - über die genaue wörtliche Anwendung der Patentansprüche hinaus gewährt in der Erkenntnis, dass es auch bei sorgfältiger und umsichtiger Redaktion unmöglich ist, in einer technischen Anleitung alle möglichen Ausführungen zu benennen. Der Schutz soll daher auch gewährt werden, wenn die technische Anleitung den Fachmann über den zu engen Wortsinn hinaus anweist, wie die Erfindung zu verwirklichen ist. Wenn daher mit der dritten Äquivalenzfrage beurteilt werden soll, ob der fachkundige Adressat die Patentansprüche so verstehen darf, dass der genaue Wortsinn des Patentanspruchs massgebend ist, so kann damit nicht gemeint sein, dass der Schutz gegen Äquivalente unter diesem Titel in jedem Fall verneint wird. Dies würde dem Auslegungsprotokoll ebenso wie dem Patentgesetz widersprechen (vgl. oben E. 5.1). Es bedarf daher besonderer Gründe, weshalb der fachkundige Adressat annehmen muss und darf, der Patentschutz werde nicht beansprucht für Ausführungen, die er als gleichwirkend aufgrund seines allgemeinen Fachwissens in Kenntnis der Erfindung auffinden kann.

Dabei hat die Vorinstanz zutreffend erwogen, dass sich der Patentinhaber auf einer bewusst gewählten Einschränkung behaften lassen muss. Allerdings setzt dies voraus, dass die einschränkende Wortwahl so zu verstehen ist, dass der Patentinhaber auf den Äquivalenz- oder Nachahmungsschutz verzichtet hat. Insofern kann der Vorinstanz nicht gefolgt werden, wenn sie den Erwägungen des BGH im Parallelfall nicht folgt mit der Begründung, diese fokussierten zu sehr auf die Frage des Verzichts. Da der Patentinhaber mit der dritten Äquivalenzfrage auf seiner Willensäusserung zum Schutzbereich behaftet werden soll (vgl. **BGE 122 III 81** E. 4a S. 84 f. mit Hinweisen), rechtfertigt sich die Beschränkung des Schutzbereichs auf die wortsinngemässe Ausführung insoweit, als der fachmännische Dritte die Patentschrift so verstehen darf, dass der Inhaber den Schutz für die äquivalente Ausführung ausgeschlossen hat. Dabei gilt nach schweizerischer Rechtsprechung allgemein für die Interpretation von Willensäusserungen - sofern der tatsächliche subjektive Wille des Erklärenden nicht feststellbar ist - der Grundsatz von Treu und Glauben. Wer seinen Willen ausdrücklich oder sinngemäss äussert, hat sich danach auf dem Sinn seines Verhaltens behaften zu lassen, den der Adressat dieser Äusserung in guten Treuen zumessen darf (vgl. statt vieler **BGE 142 III 375** E. 3.3 S. 377; **140 III 367** E. 3.1; **135 III 410** E. 3.2 S. 413, 562 E. 3.4 S. 565; **133 III 61** E. 2.2.1; **123 III 35** E. 2b; **102 II 143** E. 1b S. 146; je mit Verweisen). Der Grundsatz von Treu und Glauben begründet insofern nicht nur die Bindung des Erklärenden an seine Willensäusserung, sondern leitet auch die Interpretation der Erklärung: Der Adressat der Äusserung darf und muss diese Erklärung so verstehen, wie sie eine vernünftige und redliche Person in seiner Situation versteht.

5.5.4. Der Vorinstanz kann nicht gefolgt werden, wenn sie aus der blossen Einschränkung eines Merkmals im Erteilungsverfahren ohne Rücksicht auf den Grund für diese Einschränkung einen Verzicht auf Schutz gegen Äquivalente für dieses Merkmal ableitet. Denn der Äquivalenzschutz kann sich nur auf die eingeschränkten - nicht auf die ursprünglichen Merkmale - beziehen. Vorliegend stellt sich daher die Frage nicht, ob andere Antifolate das Merkmal "Pemetrexed" adäquat verwirklichen, sondern einzig, ob andere Formen von Pemetrexed als das beanspruchte Pemetrexed-Dinatrium das Patent nachahmen. Ein Verzicht auf bestimmte äquivalente Ausführungsformen kann daher aus einer blossen Einschränkung nicht ohne weiteres abgeleitet werden (vgl. BLUMER, a.a.O., Rz. 14.102). Vielmehr ist der Grund dafür von Bedeutung.

Nach den Feststellungen der Vorinstanz ist die erste Einschränkung (von "Antifolat" auf "Pemetrexed") deshalb erfolgt, weil der Prüfer den Ausdruck "Antifolat" als zu unbestimmt und daher das damit hergestellte Arzneimittel als nicht hinreichend offenbart erachtete; die zweite Einschränkung (von "Pemetrexed" auf "Pemetrexed-Dinatrium") ist deswegen vorgenommen worden, weil Pemetrexed in den ursprünglichen Unterlagen nur mit der konjugierten Salzform Dinatrium vorkam, sodass der Prüfer annahm, mit der Benennung von Pemetrexed allein sei eine unzulässige Erweiterung des Anspruchs verbunden. Die Beschwerdeführerin 1 hat damit ihren Anspruch zwar eingeschränkt, um den formellen Einwänden im Prüfungsverfahren Rechnung zu tragen und - wie die Vorinstanz bemerkt - um wohl schneller Patentschutz

zu erhalten, als wenn sie den Einwänden widersprochen hätte. Dass sie damit jedoch Einwänden Rechnung getragen hätte, welche sich auf den Patentschutz für die hier umstrittene Ausführung der Beschwerdegegnerin beziehen - z.B. den Patentanspruch im Hinblick auf den freien Stand der Technik für die hier umstrittene Ausführung eingeschränkt hätte -, kann daraus nicht abgeleitet werden (vgl. zur Beschränkung auf eine engere Anspruchsfassung, als dies vom technischen Gehalt der Erfindung und gegenüber dem Stand der Technik geboten wäre BGH-Urteil vom 14. Juni 2016, a.a.O., S. 924 Rz. 50 f.). Es liegt auch nicht etwa ein Fall vor, in dem in der Beschreibung des Patents (mindestens) zwei konkrete Ausführungsformen aufgezeigt werden, mit denen die erfindungsgemässe Wirkung erzielt werden kann, jedoch nur eine dieser Ausführungsformen im Patentanspruch Niederschlag fand (zur Auswahlentscheidung des Patentinhabers BGH-Urteil vom 14. Juni 2016, a.a.O., S. 924 Rz. 52 ff.).

Mit der Einschränkung des umstrittenen Merkmals im Erteilungsverfahren (von zunächst "Antifolat" auf "Pemetrexed" zu schliesslich "Pemetrexed-Dinatrium") hat die Patentinhaberin auf Äquivalenzschutz für das im Patent beanspruchte "Pemetrexed-Dinatrium" nicht verzichtet.

5.5.5. Die Beschwerdeführerin 1 ist Inhaberin des Patents für "Combination containing an antifolate and methylmalonic acid lowering agent" - bzw. für "Zusammensetzung, welche ein Antifolate und ein methylmalonsäuresenkendes Mittel enthält". Nach den verbindlichen Feststellungen der Vorinstanz (zur Auffindbarkeit, E. 4.6.2.2 S. 26) erkennt der Fachmann, dass der tumorhemmende Wirkstoff das Antifolat Pemetrexed ist, das in der Infusionslösung deprotoniert und (verursacht durch die Anionen) in die Zelle transportiert wird. Das Patent beansprucht dieses Antifolat (in der Ausgangsform als Pemetrexed-Dinatrium) als tumorhemmenden Wirkstoff zusammen mit einem methylmalonsäuresenkenden Mittel, welches in den Patentansprüchen als Vitamin B12 sowie Folat und weitergehenden beschriebenen und beanspruchten Derivaten benannt ist. Die Vorinstanz hat dem Umstand keine Bedeutung beigemessen, dass der Anspruch im Patent als "Swiss-type-claim" formuliert ist (d.h. die Herstellung eines Arzneimittels und nicht direkt den Stoff beschreibt). Sie hat die Beschränkung des Anspruchs "Pemetrexed-Dinatrium" auf seinen Wortsinn aus dem Umstand abgeleitet, dass einerseits das Patent keinen Hinweis auf andere geeignete Pemetrexed-Formen enthält und anderseits mit dem Pemetrexed-Dinatrium ein einzelner, bestimmter Stoff beansprucht wird, während im Gegensatz dazu für die methylmalonsäuresenkenden Mittel neben dem Folat und dem Vitamin B12 weitere Derivatformen beschrieben und beansprucht sind. Es fragt sich, ob der fachkundige Dritte, der die Patentansprüche im Lichte der Beschreibung nach Treu und Glauben zur Kenntnis nimmt, eine Beschränkung des Patentanspruchs in Bezug auf den tumorhemmenden Wirkstoff Pemetrexed auf dessen Dinatrium-Form erkennt.

5.5.6. Mit der Vorinstanz ist davon auszugehen, dass dem Patent weder in den Ansprüchen noch in der Beschreibung Hinweise auf weitere geeignete Pemetrexed-Formen zu entnehmen sind. Der Fachmann konnte diese nach den Feststellungen der Vorinstanz allein aufgrund seines liquiden Allgemeinwissens auffinden. In der Beschreibung ist - wie im Titel des Patents - allgemein von Antifolaten die Rede. Dabei wird - wie die Vorinstanz in anderem Zusammenhang (S. 20 oben) festhält - in der Beschreibung [0022] ausgeführt, dass unter den Begriffen "Antifolat" oder "Antifolatwirkstoff" ein chemisches Präparat zu verstehen ist, dessen Eigenschaften definiert werden; es wird angefügt, dass das Antifolat zur Verwendung in dieser Erfindung ("for use in this invention") Pemetrexed-Dinatrium (der Marke "D._____") ist, wie es von der Patentinhaberin hergestellt wird. Der Beschreibung ist damit zu entnehmen, dass der Wirkstoff das Antifolat mit den beschriebenen (tumorhemmenden) Eigenschaften ist. Wenn zudem in der Beschreibung erklärt wird, das für die Erfindung verwendete Antifolat sei das von der Patentinhaberin hergestellte Pemetrexed-Dinatrium der Marke "D._____", so ergibt sich daraus bei objektiver Betrachtung eine Beschränkung ausschliesslich auf dieses Antifolat im Gesamtzusammenhang der Beschreibung nicht. Denn es ist nicht erkennbar, weshalb im Patent die Eigenschaften und die Wirkungsweise von Antifolaten allgemein beschrieben werden sollte, wenn das von der Erfindung beanspruchte tumorhemmende Produkt ausschliesslich das von der Patentinhaberin hergestellte Markenprodukt sein sollte. Es geht aus der Beschreibung nicht hervor, dass die im Patent beanspruchten methylmalonsäuresenkenden Mittel nur für dieses von der Beschwerdeführerin 1 hergestellte Antifolat geeignet wären, die schädlichen Nebenwirkungen zu vermindern ohne die tumorhemmende Heilwirkung zu beeinträchtigen.

5.5.7. Mit der Vorinstanz ist davon auszugehen, dass als tumorhemmendes Antifolat in der Beschreibung ausschliesslich das von der Patentinhaberin hergestellte Pemetrexed-Dinatrium der Marke "D._____" genannt und in den Patentansprüchen ausschliesslich Pemetrexed-Dinatrium beansprucht wird, während für die im Patent beanspruchten methylmalonsäuresenkenden Mittel neben Folat und Vitamin B12 auch Derivatformen benannt und beschrieben werden. Dabei ist nach den Feststellungen im angefochtenen Entscheid davon auszugehen, dass die tumorhemmende Wirkung des Pemetrexed zum Stand der Technik gehörte und - namentlich aus dem Patent EP yyy der Beschwerdeführerin 1 - auch andere Salz-Formen bekannt waren. Dass die im Patent beanspruchten methylmalonsäuresenkenden Mittel in ähnlicher Weise vorbekannt gewesen wären, ergibt sich aus den Feststellungen im angefochtenen Urteil nicht.

Der allgemein mögliche Schluss, den die Vorinstanz aus der Gegenüberstellung der Aufzählung mehrerer Formen für die methylmalonsäuresenkenden Mittel einerseits und der Benennung einer einzigen Substanz für das tumorhemmende Mittel anderseits zieht, überzeugt für den vorliegenden Fall nicht. Denn der konkret beanspruchte tumorhemmende Wirkstoff Pemetrexed kann in der mit Dinatrium konjugierten Form namentlich dann, wenn er vorbekannt ist, zwanglos als die bevorzugte Form aus der Gruppe der Antifolate verstanden werden, ohne dass daraus zu schliessen wäre, die beanspruchten methylmalonsäuresenkenden Mittel seien nur in Verbindung damit geeignet, die schädlichen Nebenwirkungen bei gleichbleibender Heilwirkung zu vermindern. Aus der Gegenüberstellung des benannten tumorhemmenden Mittels in der Form von Pemetrexed-Dinatrium einerseits im Vergleich zur Aufzählung der methylmalonsäuresenkenden Mitteln anderseits kann nach Treu und Glauben der Schluss nicht gezogen werden, die

Patentinhaberin habe den Schutz auf das wörtlich beanspruchte Pemetrexed-Dinatrium beschränkt. Der Fachmann, dessen Verständnis des Wortsinns auch im Rahmen der Frage nach der Gleichwirkung entscheidend ist (BGE 142 III 772 E. 6.2.3 S. 778), konnte nach seinem von der Vorinstanz festgestellten Fachwissen die umstrittene gleichwirkende Ausführung auffinden; er hatte keinen Grund zur Annahme, die Patentinhaberin habe Schutz nur für die wortsinngemässe Ausführung beansprucht.

5.5.8. Der Schluss des deutschen Bundesgerichtshofs im Parallel-Verfahren überzeugt, dass die - einer Zahlenangabe vergleichbare - konkrete Benennung des chemischen Stoffes nicht ohne weiteres ausreicht, um die Gleichwertigkeit zu verneinen (BGH-Urteil vom 14. Juni 2016, a.a.O., S. 926 Rz. 79-81). Wie das Oberlandesgericht München im Entscheid vom 18. Mai 2017 (E. II.B. 3d/cc [2] S. 52) darlegt, wäre der Äquivalenzschutz überhaupt in Frage gestellt, wenn die Praxis zur Gleichwirkung - die sich namentlich an Auswahlentscheidungen des Patentinhabers entwickelt hat - auf in der Patentschrift nicht offenbarte, gleichwirkende und auffindbare Ausführungen ausgedehnt würde. Auch der Supreme Court des Vereinigten Königreichs hat im Urteil vom 12. Juli 2017 (Rz. 70 ff.) die dritte "Improver"-Frage in der Erwägung modifiziert, dass der Schutz gegen Äquivalente überhaupt in Frage gestellt wäre, wenn in jedem Fall nach Bejahung einer gleichwirkenden und auffindbaren Ausführung der Wortsinn der Patentansprüche unter Berufung auf fehlende Gleichwertigkeit wieder als massgebend erklärt würde (Rz. 71). Das britische Höchstgericht führt für den zu beurteilenden Parallelfall überzeugend aus, dass die Beschreibung allgemein die Wirkungen von Antifolaten erwähnt, weshalb kein vernünftiger Grund dafür ersichtlich ist, dass die Patentinhaberin einen derart engen Schutz beansprucht haben sollte, wie er sich aus dem Wortsinn ergibt (Rz. 73). Der damalige Präsident des Supreme Court, Lord Neuberger, erwägt vielmehr, dass der Grund für den engen Wortsinn wohl darin zu sehen ist, dass die in der Beschreibung dargestellten Experimente mit dieser Pemetrexed-Form ausgeführt wurden (Rz. 74). Dies ist auch unter Berücksichtigung der im angefochtenen Entscheid dargelegten Erteilungsgeschichte plausibel.

5.5.9. Der Vorinstanz kann nicht gefolgt werden, wenn sie die Gleichwertigkeit verneint. Die Beschwerde ist begründet.

6.
Heisst das Bundesgericht die Beschwerde gut, so entscheidet es in der Sache selbst oder weist diese zu neuer Beurteilung an die Vorinstanz zurück (Art. 107 Abs. 2 BGG).

6.1. Die Vorinstanz hat das Eventualrechtsbegehren der Beschwerdegegnerin gutgeheissen und festgestellt, dass diese das Patent EP xxx nicht verletzt, indem sie in der Schweiz ein Medikament zur Verwendung in der Kombinationstherapie zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und malignem Pleuramesotheliom beim Menschen herstellt, etc., welches als Antifolatwirkstoff ausschliesslich (a) Pemetrexeddikalium oder (b) Pemetrexedditromethamin oder (c) Pemetrexeddisäure, jedoch kein Pemetrexeddinatrium enthält, wobei das betreffende Medikament keine Hilfsstoffe aufweist, die Natriumionen enthalten, und das Medikament zur Verabreichung in einer Lösung bestimmt ist, die keine Natriumionen enthält. Die Vorinstanz hat allgemein angenommen, die Beschwerdeführerin 1 habe auf den Schutz gegen Nachahmung für alle drei Formen des Pemetrexed verzichtet, welche Gegenstand des Klagebegehrens der Beschwerdegegnerin bilden. Sie hat in ihrer Eventualbegründung die Gleichwirkung nur für das von der Klägerin tatsächlich vertriebene, von der Swissmedic zugelassene Präparat auf der Basis von Pemetrexeddisäure bejaht, jedoch für die Formen -dikalium und -ditromethamin ausdrücklich offengelassen (E. 4.6.1), obwohl im Fachrichtervotum die Gleichwirkung als gegeben erachtet wurde mit der Begründung, die Zulassung sei für "eine der Alternativformulierungen" erteilt worden.

6.2. Auch wenn kaum erkennbar ist, inwiefern die umstrittene Patentverletzung in Bezug auf die von der Vorinstanz ausdrücklich offengelassenen Formen anders als für das gleichwirkende "F._____" in der Form der Pemetrexed-Disäure (bzw. das Tromethaminsalz davon) beurteilt werden könnten, fehlen insofern die verbindlichen Feststellungen der Vorinstanz. Zur strengen Wahrung des rechtlichen Gehörs ist daher die Sache im Sinne des Eventualantrags der Beschwerdeführerinnen an die Vorinstanz zurückzuweisen. Diese wird die Klage in Bezug auf das von der Swissmedic zugelassene Präparat der Marke "F._____" der Beschwerdegegnerin abzuweisen und im Übrigen in Ergänzung der für das Bundesgericht verbindlichen Tatsachenfeststellungen (Art. 105 BGG) die Feststellungsbegehren der Klägerin für die beiden anderen Pemetrexed-Formen zu beurteilen haben.

7.
Die Beschwerde ist gutzuheissen, das angefochtene Urteil des Bundespatentgerichts ist aufzuheben und die Sache zur Neubeurteilung im Sinne der Erwägungen an die Vorinstanz zurückzuweisen. Diesem Verfahrensausgang entsprechend sind die Gerichtskosten der Beschwerdegegnerin zu auferlegen (Art. 66 Abs. 1 BGG). Diese hat den - durch gemeinsame Anwälte vertretenen - Beschwerdeführerinnen deren Parteikosten für das Verfahren vor Bundesgericht zu ersetzen (Art. 68 Abs. 2 BGG). Über die Kosten des vorinstanzlichen Verfahrens wird im neuen Urteil des Bundespatentgerichts zu entscheiden sein.

Demnach erkennt das Bundesgericht:

1.
Die Beschwerde wird gutgeheissen und das Urteil des Bundespatentgerichts vom 9. März 2017 wird aufgehoben. Die Sache wird zu neuer Beurteilung an die Vorinstanz zurückgewiesen.

2.
Die Gerichtskosten von Fr. 15'000.-- werden der Beschwerdegegnerin auferlegt.

3.
Die Beschwerdegegnerin hat den Beschwerdeführerinnen deren Parteikosten für das Verfahren vor Bundesgericht mit insgesamt Fr. 17'000.-- zu entschädigen.

4.
Dieses Urteil wird den Parteien und dem Bundespatentgericht schriftlich mitgeteilt.

Lausanne, 20. Oktober 2017

Im Namen der I. zivilrechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts

Die Präsidentin: Kiss

Der Gerichtsschreiber: Leemann