



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
9. März 2004

3 Ni 19/02 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 153 114

(DE 35 71 648)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 09. März 2004 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dipl.-Ing. Hellebrand sowie der Richter Dipl.-Chem. Dr. Wagner, Brandt, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig und des Richters Dipl. Chem. Dr. Gerster

für Recht erkannt:

Das europäische Patent 0 153 114 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass die Patentansprüche folgende Fassung erhalten:

1. Monoklonaler Maus-Antikörper, der
 - (a) ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet, das von einem Vergleichsantikörper ebenfalls gebunden wird, der von einem der unter ATCC HB8484 und HB8696 erhältlichen Hybridome gebildet wird;
 - (b) einen G- oder M-Isotyp aufweist; und
 - (c) nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette zumindest gegen eine der Zellen MCF-7, CAmA-1, SKBR-3 oder BT-20 einen TCID 50%-Wert von weniger als etwa 10 nM aufweist;
 - (d) der an ein im Brustkrebs-Gewebe gefundenes Protein von annähernd 210 000 Dalton bindet; und
 - (e) menschliche Brustkrebszellen selektiv bindet.

2. Monoklonaler Maus-Antikörper, der
 - (a) ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet, das von dem unter ATCC HB8484 erhältlichen Hybridom gebildeten Antikörper gebunden wird;
 - (b) einen G-Isotyp aufweist; und
 - (c) nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette gegen MCF-7 Zellen einen TCID 50%-Wert von weniger als etwa 10 nM aufweist;
 - (d) menschliche Brustkrebszellen selektiv bindet; und
 - (e) der durch das Hybridom ATCC HB8484 gebildet wird.

3. Monoklonaler Antikörper nach Anspruch 1, der durch das Hybridom HB8696 gebildet wird, oder ein monoklonaler Antikörper, der mit dem vorstehend genannten Antikörper oder mit dem Antikörper gemäß Anspruch 2 funktionell äquivalent ist.

4. Maus x Maus-Hybridom, das einen monoklonalen Antikörper nach Anspruch 1 oder 2 bildet, und seine zur Herstellung des gegen menschlichen Brustkrebs gerichteten monoklonalen Antikörpers der Eltern-Zellen fähigen Nachkommen.

5. Hybridom, nämlich HB8484 und HB8696; oder seine zur Herstellung des gegen menschlichen Brustkrebs gerichteten monoklonalen Antikörpers der Eltern-Zellen fähiger Nachkommen.

6. Immuntoxin, das ein Konjugat aus einem monoklonalen Antikörper nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und einer cytotoxischen Gruppe darstellt.

7. Verfahren zur *in vitro*-Abtötung von menschlichen Brustkrebs-Zellen, umfassend, dass man die Zellen mit einer cytotoxisch-wirksamen Menge eines Immuntoxins nach Anspruch 6 in Kontakt bringt.
8. Monoklonaler Antikörper nach einem der Ansprüche 1 bis 3, der mit einem nachweisbaren Marker markiert ist.
9. Verfahren zur *in vitro*-Diagnose, ob eine menschliche Zelle eine Brustkrebszelle ist, bei dem man
 - (a) eine menschliche Zelle mit einem Antikörper nach Anspruch 8 inkubiert; und
 - (b) das Vorliegen von markierten binären Immunkomplexen auf der menschlichen Zelle bestimmt.
10. Verfahren zur Herstellung eines Hybridoms nach Anspruch 4, umfassend, dass man Maus-Tumorzellen mit Maus-Milzzellen aus einer mit menschlichen Brustkrebs-Antigen immunisierten Maus fusioniert und auf Hybridome selektiert, die Antikörper nach Anspruch 1 bilden.

Im übrigen wird die Klage abgewiesen.

Die Kosten des Rechtsstreits werden gegeneinander aufgehoben.

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

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 8. Februar 1985 unter Inanspruchnahme der Prioritäten der amerikanischen Patentanmeldungen 577 976 vom 8. Februar 1984 und 690 750 vom 11. Januar 1985 beim Europäischen Patentamt angemeldeten und am 19. Juli 1989 in der Verfahrenssprache Englisch erteilten europäischen Patentes EP 0 153 114 B1 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 35 71 648 geführt wird. Das Streitpatent betrifft "Monoklonale Antikörper gegen menschlichen Brustkrebs, ihre Produktion und Verwendung, Hybridomen zu ihrer Herstellung und Herstellung dieser Hybridomen" und umfasst gemäß dem in der mündlichen Verhandlung überreichten Hauptantrag 10 Patentansprüche, die wie folgt lauten:

1. Monoklonaler Maus-Antikörper, der
 - (c) ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet, das von einem Vergleichsantikörper ebenfalls gebunden wird, der von einem der unter ATCC HB8484 und HB8696 erhältlichen Hybridome gebildet wird;
 - (d) einen G- oder M-Isotyp aufweist; und
 - (e) nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette zumindest gegen eine der Zellen MCF-7, CAmA-1, SKBR-3 oder BT-20 einen TCID 50%-Wert von weniger als *etwa* 10 nM aufweist; und
 - (f) der an ein im Brustkrebs-Gewebe gefundenes Protein von annähernd 210 000 Dalton bindet.

2. Monoklonaler Maus-Antikörper, der
 - (a) ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet, das von dem unter ATCC HB8484 erhältlichen Hybridom gebildeten Antikörper gebunden wird;
 - (b) einen G-Isotyp aufweist; und

- (c) nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette gegen MCF-7 Zellen einen TCID 50%-Wert von weniger als *etwa* 10 *nM* aufweist; und
 - (d) der durch das Hybridom ATCC HB8484 gebildet wird.
3. Monoklonaler Antikörper nach Anspruch 1, der durch das Hybridom HB8696 gebildet wird, oder ein monoklonaler Antikörper, der mit dem vorstehend genannten Antikörper oder mit dem Antikörper gemäß Anspruch 2 funktionell äquivalent ist.
 4. Maus x Maus-Hybridom, das einen monoklonalen Antikörper nach Anspruch 1 oder 2 bildet, und seine zur Herstellung des gegen menschlichen Brustkrebs gerichteten monoklonalen Antikörpers der Eltern-Zellen fähigen Nachkommen.
 5. Hybridom, nämlich HB8484 und HB8696; oder seine zur Herstellung des gegen menschlichen Brustkrebs gerichteten monoklonalen Antikörpers der Eltern-Zellen fähiger Nachkommen.
 6. Immuntoxin, das ein Konjugat aus einem monoklonalem Antikörper nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und einer cytotoxischen Gruppe darstellt.
 7. Verfahren zur *in vitro*-Abtötung von menschlichen Brustkrebs-Zellen, umfassend, dass man die Zellen mit einer cytotoxisch-wirksamen Menge eines Immuntoxins nach Anspruch 6 in Kontakt bringt.
 8. Monoklonaler Antikörper nach einem der Ansprüche 1 bis 3, der mit einem nachweisbaren Marker markiert ist.

9. Verfahren zur *in vitro*-Diagnose, ob eine menschliche Zelle eine Brustkrebszelle ist, bei dem man
 - (a) eine menschliche Zelle mit einem Antikörper nach Anspruch 8 inkubiert; und
 - (b) das Vorliegen von markierten binären Immun-Komplexen auf der menschlichen Zelle bestimmt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Hybridoms nach Anspruch 4, umfassend, dass man Maus-Tumorzellen mit Maus-Milzzellen aus einer mit menschlichen Brustkrebs-Antigen immunisierten Maus fusioniert und auf Hybridome selektiert, die Antikörper nach Anspruch 1 bilden.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil die Priorität vom 8. Februar 1994 zu unrecht in Anspruch genommen sei, der Patentanspruch 1 gegenüber den ursprünglichen Unterlagen unzulässig erweitert sei, der Gegenstand des Streitpatentes unzureichend offenbart sei, es sämtlichen Patentansprüchen des Streitpatentes an der Neuheit fehle und der Gegenstand des Streitpatentes darüber hinaus nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Zur Begründung beruft sie sich im wesentlichen auf folgende Unterlagen:

- D2:** EP 0 153 114 A2,
- D3:** Prioritätsdokument US 577 976,
- D4:** Prioritätsdokument US 690 750,
- D5:** Ring, D. B., Clark, R. and Saxena, A., *Molecular Immunology* 28 (1991) 915 bis 916,
- D6:** EP 0 118 365 A2,
- D7:** Bjorn, M. J., Ring, D. and Frankel, A., *Cancer Research* 45 (1985) 1214 bis 1221,
- D8:** Tabellen 1 und 2, drei Seiten,
- D9:** McGuire, W. L., Ceriani, R. L., Schlom, J. and Frankel, A. E., *Breast Cancer Research and Treatment* 6 (1985) 37 bis 47,

- D10:** Frankel, A. E., Ring, D. B., Tringale, F. and Hsieh-Ma, S. T., Journal of Biological Response Modifiers 4 (1985) 273 bis 286,
- D11:** Urteil des Landgerichts Düsseldorf - 4a O 125/01,
- D12:** Frankel, A., Ring, D., Kaplan, D., Bjorn, M., Federation Proceedings 43 (6)
vom 1. Mai 1984 - S 1418 Abstract 11,
- D13:** Frankel, A., Ring, D., Kaplan, D., Bjorn, M., Hybdidoma 3 (2) Sommer 1984
- D14:** WO 85/03508 A1,
- D14a:** US PS 4 894 443,
- D15:** Karsten, U., Widmaier, R., Kunde, D., Arch Geschwulstforsch 53 (1983) 529 bis 536,
- D16:** Mènard, S., Tagliabue, E., Canevari, S., Fossati, G., Colnaghi, M. I., Cancer Research 43 (1983) 1295 bis 1300,
- D17:** Canevari, S., Fossati, G., Balsari, A., Sonnino, S and Colnaghi, M.I., Cancer Research 43 (1983) 1301 bis 1305,
- D18:** Thompson, Ch. H., Jones, S. L., Whitehead, R. H., McKenzie, I. F. C., Journal of the National Cancer Institute (JNCI) 70 (1983) 409 bis 419,
- D19:** Versuchsbericht, betreffend die Charakterisierung der Hybridome 454C11 und 520C9,
- D20:** Gould, B. J., Borowitz, M. J., Groves, E. S., Carter P. W., Anthony D., Weiner L. M., Frankel A. E., Journal of the National Cancer Institute 81 (1989) S 775 bis 781,
- D21:** Drebin, J. A., Stern, D. F., Link, V. C., Weinberg, R. A. and Greene, M. I., Nature 312 (1984) S 545 bis 548,
- D22:** Zhang, H., Wang, Q., Montone, K. T., Peavey, J. E., Drebin, J. A., Greene, M. I., Murali, R., Experimental and Molecular Pathology 67 (1999) S 15 bis 25,
- D23:** Schechter, A. J., Stern, D. F., Vaidyanathan, L., Decker, S. J., Drebin, J. A., Greene, M. I and Weinberg, R. A., Nature 312 (Dec 1984) S 513 bis 516,

- D24:** Shih, C., Padhy, L. C., Murray, M and Weinberg, R. A., Nature 290 (March 1981) S 261 bis 264,
- D25:** Roy-Burman, P., Devi, B. G. and Parker, J. W., International Journal of Cancer 32 (1983) S 185 bis 191,
- D26:** Spurr, N. K., Solomon, E., Jansson, M., Sheer, D., Goodfellow, P. N., Bodmer, W. F. and Vennstrom, B., The EMBO Journal 3 (1984) S 159 bis 163,
- D27:** Padhy, L. C., Shih, C., Cowing, D., Finkelstein, R. and Weinberg, R. A., Cell 28 (1982) S 865 bis 871,
- D28:** EP 0 220 858 A2

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 153 114 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Beklagte verteidigt das Streitpatent im Umfang der Patentansprüche 1 bis 10 gemäß in der mündlichen Verhandlung überreichtem Hauptantrag, hilfsweise mit den Patentansprüchen 1 bis 10 gemäß in der mündlichen Verhandlung überreichtem Hilfsantrag und beantragt, insoweit die Klage abzuweisen.

Die Patentansprüche 1 und 2 in der Fassung des in der mündlichen Verhandlung überreichten Hilfsantrages lauten wie folgt:

1. Monoklonaler Maus-Antikörper, der
 - (a) ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet, das von einem Vergleichsantikörper ebenfalls gebunden wird, der von einem der unter ATCC HB8484 und HB8696 erhältlichen Hybridome gebildet wird;
 - (b) einen G- oder M-Isotyp aufweist; und

- (c) nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette zumindest gegen eine der Zellen MCF-7, CAmA-1, SKBR-3 oder BT-20 einen TCID 50%-Wert von weniger als *etwa* 10 nM aufweist; und
 - (d) der an ein im Brustkrebs-Gewebe gefundenes Protein von annähernd 210 000 Dalton bindet; und
 - (2) menschliche Brustkrebszellen selektiv bindet.
2. Monoklonaler Maus-Antikörper, der
- (a) ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet, das von dem unter ATCC HB8484 erhältlichen Hybridom gebildeten Antikörper gebunden wird;
 - (b) einen G-Isotyp aufweist; und
 - (c) nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette gegen MCF-7 Zellen einen TCID 50%-Wert von weniger als *etwa* 10 nM aufweist;
 - (d) menschliche Brustkrebszellen selektiv bindet; und
 - (e) der durch das Hybridom ATCC HB8484 gebildet wird.

Die Patentansprüche 3 bis 10 gemäß Hilfsantrag entsprechen, auch soweit sie Rückbeziehungen auf übergeordnete Patentansprüche enthalten, den Patentansprüchen 3 bis 10 gemäß Hauptantrag.

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

- B1:** "Monoclonal Antibodies" Ed R. H. Kennett, T. J. McKearn und K. B. Bechtol, 1981, Plenum Press, New York , S 219 bis 222,
- B2:** "Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas" Ed. G. J. Hämmerling, U. Hämmerling und J. F. Kearney, 1981,

- Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, S 423, 425, 427 bis 442, 444, 445, 447 bis 452,
- B3:** Ochi, A., Hawley, R. G., Hawley, T., Shulman, M. J., Traunecker A., Köhler G. and Hozumi, N., Proc Natl Acad Sci USA 80 (1983) S 6351 bis 6355,
- B4:** Boss, M. A., Kenten, J. H., Wood, C. R. and Emtage J. S., Nucleic Acids Research 12 (1984) S 3791 bis 3806,
- B5:** US 4 939 240,
- B6:** Trowbridge I. S. and Domingo, D. L., Nature 294 (November 1981) S 171 bis 173
- B7:** Declaration of Professor Tristram G. Parslow, January 27, 2004,
- B8:** Bergroth, V., Histochemistry 77 (1983) S 177 bis 184,
- B9:** Tanaka, M., Tanaka, H. and Ishikawa, E., The Journal of Histochemistry and Cytochemistry 32 (1984) S 452 bis 454,
- B10:** Umesaki, J., The Journal of Histochemistry and Cytochemistry 32 (1984) S 299 bis 304,
- B11:** Zweite Stellungnahme von Prof. Dr. Günter J. Hämmerling vom 23.10.2003,
- B12:** Berufungsbegründung der Patentinhaberin vom 4.10.2002 im Verletzungsverfahren vor dem OLG Düsseldorf.
- B13:** Stellungnahme von Prof. Dr. Günter J. Hämmerling betreffend das Merkmal 1c) von Anspruch 1 der EP 0153 114 B1.
- B14** Liste der ATCC
- B15:** Dhanabal, M., Fryxell, D. K., Ramakrishnan, S., Journal of Immunological Methods 182 (1995) S 165 bis 175.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als teilweise begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund führt zur teilweisen Nichtigkeit in dem im Tenor genannten Umfang, Art II § 6 Abs 1 Nr 1 Nr 2 Nr 3 und Abs 2 Satz 1 IntPatÜG, Art 52, 54, 56 EPÜ.

I.

1. Das Streitpatent betrifft "monoklonale Antikörper gegen menschlichen Brustkrebs, ihre Produktion und ihre Verwendung, Hybridomen zu ihrer Herstellung und Herstellung dieser Hybridomen. Nach den Angaben der deutschen Übersetzung der Streitpatentschrift gibt es seit Mitte der 70-er Jahre zahlreiche Berichte über monoklonale Maus-Antikörper, die mit menschlichem Brustkrebs verbundenen Antigenen in Wechselwirkung treten. Gemäß diesen Berichten wurden Mäuse wiederholt mit menschlichen globulären Milchfettproteinen, Brustkrebs-Zelllinien oder Brustkrebs-Membranextrakten immunisiert. Die Milzzellen dieser immunisierten Mäuse wurden sodann mit Maus-Myelomzellen fusioniert und die so hergestellten Hybridome auf der Basis besonderer Merkmale des Kulturmediums auf Brustkrebs oder Brustkrebs-Antigene selektiert. Ferner sind monoklonale Antikörper gegen menschliche Brustkrebszellen und ihre Verwendung in der Diagnose und Therapie aus der EP-A-188 365 bekannt. Im Verhalten gegenüber normalem Gewebe unterscheiden sich diese frühen Antikörper jedoch von den erfindungsgemäßen Antikörpern.

2. Von diesem Sachstand ausgehend liegt dem Streitpatent gemäß schriftsätzlichem Vortrag der Streitpatentinhaberin die Aufgabe zugrunde, Antikörper bereitzustellen, die an bestimmte Brustkrebsantigene binden, und mit deren Hilfe die Gewinnung weiterer selektiver Antikörper möglich ist (vgl Schriftsatz vom 26. Juli 2002 S 17 Abs 2).

3. Zur Lösung dieser Aufgabe beschreibt Patentanspruch 1 in der Fassung gemäß in der mündlichen Verhandlung überreichtem Hauptantrag einen

monoklonalen Maus-Antikörper, der

1. ein menschliches Brustkrebs-Antigen bindet,
2. das von einem Vergleichsantikörper ebenfalls gebunden wird, der von einem der unter ATCC HB8484 und HB8662 erhältlichen Hybridome gebildet wird;
3. der einen G- oder M-Isotyp aufweist; und
4. nach Konjugation mit der Ricin-A-Kette zumindest gegen eine der Zellen MCF-7, CAMA-1, SKBR-3 oder BT-20 einen TCID 50%-Wert von weniger als etwa 10 nM aufweist; und
5. und an ein im Brustkrebs-Gewebe gefundenes Protein von annähernd 210 000 Dalton bindet.

4. Der für die Lösung dieses Problems zuständige Fachmann ist ein promovierter Wissenschaftler mit Erfahrung auf dem Gebiet der Immunologie und Biotechnologie.

II.

1. Die Klage hat Erfolg, soweit die Beklagte das Streitpatent gemäß ihrem Hauptantrag verteidigt,

Die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 10 dieses Antrages sind nicht patentfähig, weil sie gegenüber den ursprünglich eingereichten Unterlagen unzulässig erweitert sind.

Der geltende Patentanspruch 1 geht aufgrund des Fehlens des ursprünglich genannten Merkmales (a), dass nämlich die monoklonalen Maus-Antikörper selektiv an menschliche Brustkrebszellen binden, über den Inhalt der Fassung hinaus, in der sie bei der für die Einreichung der Anmeldung zuständigen Behörde ursprünglich eingereicht worden ist (vgl. PatG § 22 Abs 1, § 21 Abs 1 Nr 4).

Die Beklagte hat hinsichtlich des Fehlens dieses Merkmales die Auffassung vertreten, die Angabe des ursprünglich im Patentanspruch 2 genannten in Brustkrebsgewebe gefundenen Proteins von annähernd 210 000 Dalton ersetze vollwertig das ursprünglich im Patentanspruch 1 zur Charakterisierung der beanspruchten monoklonalen Maus-Antikörper angegebene Merkmal der Selektivität für menschliche Brustkrebszellen. Zwar könne dieses Antigen auch auf anderen Zellen ausgeprägt sein, dies träfe in stärkerem Maße jedoch nur auf Brustkrebszellen zu, weshalb zwangsläufig auch alle mit diesem Protein reagierenden Antikörper diese Eigenschaft aufweisen müssten.

Ein Antikörper kann nun aber – wie von beiden Parteien vorgetragen worden ist – darüber hinaus auch andere Antigene, sei es, dass sie eine Sequenzhomologie mit dem Protein 210 000 aufweisen oder zufällig eine entsprechende räumliche Struktur besitzen, erkennen. Damit können auch Antikörper mit diesem Protein reagieren, die das in der Streitpatentschrift vorgegebenen Kriterium der Selektivität für menschliche Brustkrebszellen nicht erfüllen. Gemäß den zur Anmeldung eingereichten Unterlagen ist die Kennzeichnung der monoklonalen Maus-Antikörper jedoch stets mit diesem Merkmal der Selektivität verbunden (vgl D2 S 2 Z 11 bis 23 und S 5, Z 15 bis 20, S 14 Z 12 bis S 16, Tabelle 1). Es wird sogar dann zur Charakterisierung des beanspruchten Antikörpers für erforderlich erachtet, wenn als zusätzliches Merkmal die Kreuzblockierung herangezogen wird, die gemäß dem Vortrag der Beklagten weit stringenter ist, als die mit dem Merkmal (d) angegebene Reaktion mit dem Protein 210 000 D (vgl D2 Beschreibung S 3 Z 24 bis 33). Nachdem daher ein monoklonaler Maus-Antikörper, der nicht dem in der Streitpatentschrift angegebenen Selektivitätskriterium für menschliche Brustkrebszellen entspricht, aus den ursprünglich eingereichten Unterlagen nicht herleitbar ist, hat der Patentanspruch 1 mangels ausreichender Offenbarung keinen Bestand.

Diesen Mangel der ursprünglichen Offenbarung weisen der unabhängige Patentanspruch 2 sowie die mittelbar oder unmittelbar auf die Patentansprüche 1 und 2 rückbezogenen Patentansprüche 3 bis 10 aus den vorstehend genannten Gründen ebenfalls auf (vgl D2 Patentansprüche 1 und 5 iVm S 2 Z 11 bis 23 und 30 bis

32, S 5 Z 4 bis 6 sowie S 15 Z 7 bis 11). Die Gegenstände dieser Patentansprüche gehen daher gleichfalls über den Inhalt der ursprünglichen Unterlagen hinaus und sind deshalb nicht rechtsbeständig.

2. Die von der Beklagten hilfsweise verteidigte Fassung der Patentansprüche 1 bis 10 erweist sich dagegen als bestandsfähig. Die Klägerin hat den Senat nicht vom Vorliegen der Nichtigkeitsgründe der mangelnden Offenbarung unter dem Gesichtspunkt der mangelnden Nacharbeitbarkeit, der fehlenden Neuheit und der fehlenden erfinderischen Tätigkeit überzeugen können (PatG § 22 Abs 1, § 21 Abs 1 Nr 1 und 2).

Die Klägerin sieht die Priorität vom 8. Februar 1984 im Hinblick auf den erteilten Patentanspruch 1 als zu unrecht in Anspruch genommen an. Die mit Hilfsantrag 1 nunmehr vorgelegte Fassung ist im Hinblick auf diesen geltend gemachten Mangel nicht zu beanstanden. So umfasst der Patentanspruch 1 nunmehr nur noch Gegenstände, die mit dem die Priorität vom 11. Januar 1985 begründenden Dokument D4 offenbart sind, während die Gegenstände gemäß Patentanspruch 2 ihre Grundlage in die Priorität vom 8. Februar 1984 begründenden Dokument D3 finden. Die Nichtigkeitsklägerin hat diesen Vorwurf gegenüber der hilfsweise vorgelegten Fassung auch nicht mehr wiederholt.

Die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 10 sind auch unbestritten ursprünglich offenbart. Sie leiten sich von den ursprünglich eingereichten Patentansprüchen 1 bis 10 iVm Beschreibung S 2 Z 11 bis 28, S 3 Z 24 bis 33, S 5 Z 15 bis 20, S 30 Z 16 bis 24 und S 31 sowie den erteilten Patentansprüchen 1 bis 10 iVm Beschreibung S 2 Z 54 bis 61, S 3 Z 13 bis 16, S 4 Z 64 bis S 5 Z 3 sowie S 16 Z 42 bis 46 ab.

2.1 Offenbarung

Die Klägerin vertritt die Auffassung, die technische Lehre des Streitpatentes sei nicht wiederholbar, weil die beanspruchten monoklonalen Maus-Antikörper nicht

so deutlich und vollständig offenbart seien, dass sie der Fachmann nacharbeiten könne.

Patentanspruch 1

Eine Lehre, für die Patentschutz verlangt wird, muss wiederholbar sein, dh sie muss für den zuständigen Fachmann nachvollziehbar sein. Die Wiederholbarkeit der mit gezüchteten Zellen verbundenen technischen Lehre ist für den Fachmann jedoch dann gegeben, wenn ihm ein Verfahrens-Weg offenbart ist, auf dem er mit einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit die gleichen Ergebnisse erzielen kann (vgl BIPMZ 1970 S 21, 24 re und li Sp – Rote Taube).

Die Klägerin bestreitet unter Verweis auf ihren Versuchsbericht D19 die Nacharbeitbarkeit des monoklonalen Maus-Antikörpers 454C11, weil dieser mit einer von der Hinterlegungsstelle angeforderten Probe des Hybridom HB 8484 nicht herstellbar gewesen sei.

Nach Ansicht des Senates bestehen jedoch keine Bedenken im Hinblick auf die Nacharbeitbarkeit des von dem hinterlegten Hybridom HB8484 gebildeten monoklonalen Maus-Antikörpers 454C11. Wie der von der Beklagten bestellte Gutachter Herr Prof. Hämmerling im Rahmen der mündlichen Verhandlung vorgetragen hat, kommt es im Zusammenhang mit angeforderten Zellen immer wieder vor, dass die eine oder andere Probe nicht die erwarteten Ergebnisse bringt. Das einmalige Misslingen einer solchen Nacharbeitung unter Verwendung hinterlegter Zellen stelle aber keinen ausreichenden Beweis für die Unfähigkeit der hinterlegten Zellen in ihrer Gesamtheit dar, die mit ihnen verbundene Lehre auszuführen. Entsprechen von einer Hinterlegungsstelle erhaltene Proben nämlich nicht den Anforderungen, sei es üblich, dass diese weitere Zellproben zur Verfügung stelle. Auch die Nichtigkeitsklägerin hätte daher in einem solchen Fall, den Versuch mit einer erneut angeforderten Probe wiederholen müssen. Als Beleg dafür, dass es sich bei dem unter der Bezeichnung HB8484 hinterlegten Hybridom um jene Ausführungsform handle, die mit dem Streitpatent beschrieben wurde und die dort beschriebenen monoklonalen Antikörper mit diesem hinterlegten Hybridom auch

herstellbar seien, verweist die Beklagte auf die von der American Type Culture Collection (= ATCC) übermittelte Liste B14. Diese gibt eine Übersicht über Anforderungen von Proben des Hybridoms HB8484, die während der vergangenen Jahre von verschiedenen Institutionen getätigt worden sind. Hätte es sich dabei nun um ein Hybridom gehandelt, das nicht in der beschriebenen Weise funktionsfähig ist, hätte die Hinterlegungsstelle bei entsprechenden Beanstandungen nicht über Jahre hinweg Proben eines solchen Hybridoms weitergegeben. Die gegebene Nacharbeitbarkeit des in Rede stehenden Antikörpers wird nach Auffassung des Senates auch durch den im Jahr 1995 im Journal of Immunological Methods erschienenen wissenschaftlichen Beitrag B15 bestätigt. Danach war von der ATCC ein Hybridom angefordert worden, welches diesen Antikörper erzeugt (S 166 re Sp Abs 299. Wäre diese Zelllinie nun von Beginn an nicht in der Lage gewesen, die in Rede stehenden Antikörper herzustellen, hätten die Autoren dieser Veröffentlichung auch nicht von den im Zusammenhang mit dem Antikörper 454C11 erhaltenen Forschungsergebnissen berichten können (vgl S 166 re Sp Abs 3).

Die monoklonalen Maus-Antikörper sind aber auch im Hinblick auf die im Patentanspruch 1 angegebenen Merkmale (a) bis (d) so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen kann. Dabei ist zur Auslegung von Formulierungen oder Angaben, die zu unterschiedlichen Interpretationen Anlass geben könnten, die Beschreibung heranzuziehen (Busse PatG 6. Aufl 2003 §34 Rdn 238, 241, 242 iVm § 3 Rdn 124 sowie BGH GRUR 2001 232, 233 re Sp - Brieflocher).

Das Merkmal (a) betrifft die Kreuzreaktion der beanspruchten Maus-Antikörper mit von den Hybridomen HB8484 und HB8696 gebildeten Referenz-Antikörpern. Bei dieser Maßnahme handelt es sich um ein Merkmal mit vorwiegend qualitativem Charakter, denn es kennzeichnet die Fähigkeit eines Antikörpers an ein über das jeweilige Hybridom definiertes Antigen zu binden. Erfüllt ist dieses Merkmal gemäß Patentanspruch 1 dann, wenn monoklonale Maus-Antikörper, an das gleiche menschliche Brustkrebsantigen binden, wie die von den Hybridomen HB8484 und HB8696 gebildeten monoklonalen Maus-Antikörper. Angaben über die Stärke der

Wechselwirkungen, deren Fehlen die Nichtigkeitsklägerin als Offenbarungsmangel rügte, sind daher nicht erforderlich, weil mit dem Merkmal (a) lediglich eine Selektion zwischen mit einer in Brustkrebsgewebe vorkommenden, definierten Determinanten reagierenden und nicht reagierenden monoklonalen Antikörpern erfolgt (vgl Patentanspruch 1 iVm Streitpatentschrift S 3 Z 13 bis 17, S 4 Z 64 bis S 5 Z 14 sowie S 16 Z 42 bis 46) .

Eine weitere Charakterisierung gemäß Patentanspruch 1 erfolgt, außer über die Angabe, dass der Antikörper vom G- oder M-Isotyp ist, anhand der Zytotoxizität, die Konjugate der beanspruchten monoklonalen Antikörper mit Ricin-A-Ketten aufweisen. Diese Eigenschaft wird über den TCID 50%-Wert definiert, der gemäß Patentanspruch 1 weniger als etwa 10 nM beträgt. Die Klägerin bestreitet nun, dass es sich dabei um einen technisch nacharbeitbar offenbaren Parameter handelt, weil die TCID 50%-Werte, wie die Entgegenhaltung D7 zeige, großen Schwankungen unterlägen. Darüber hinaus weise das Konjugat des von dem Hybridom HB8696 gebildeten monoklonalen Maus-Antikörpers 520C9 gemäß der in der Streitpatentschrift angegebenen Tabelle 5 einen TCID 50%-Wert von 10 nM auf und liege damit außerhalb des im Merkmal (c) definierten Bereiches. Die Ergebnisse biologischer Testsysteme sind – und das weiß der mit ihnen arbeitende Fachmann – im allgemeinen auf Grund der lebenden Materie starken Schwankungen unterworfen. Dieses Problem wird auch im Zusammenhang mit dem in Rede stehenden Zytotoxizitätstest in dem nachveröffentlichten wissenschaftlichen Beitrag D7 beschrieben, nach dem Testergebnisse in einem Bereich des bis zu Fünffachen innerhalb einer Zelllinie variieren können. Gleichwohl – und auch dieses wird mit dieser Entgegenhaltung vermittelt - bewegen sich die Werte jeweils in einem gewissen Rahmen, so dass die Zuordnung im Hinblick auf eine eventuell vorhandene Toxizität nichtsdestotrotz getroffen werden kann (vgl S 1218/1219 re/li Sp übergreifender Absatz und S 1219 re Sp Abs 2). Nachdem es sich bei diesem Zytotoxizitäts-Test ferner um ein zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatentes bekanntes Verfahren handelt (vgl D7 S 1215 li Sp Abs 3) und der auf diesem Gebiet arbeitende Fachmann daher auch die Probleme kennt, die mit diesem verbunden sind, wird er die im Zusammenhang damit angegebenen veröffentlichten Ergeb-

nisse auch zu werten wissen. Er wird daher Zahlenwerte, die sich unmittelbar an vorgegebene Grenzwerte anschließen, nicht dahingehend interpretieren, dass damit keinerlei Aktivitäten, die mit dem vorgegebenen Zahlenbereich verbunden sind, mehr vorliegen. Diese Auffassung findet im übrigen ihre Bestätigung in dem im Dokument D7 zur Zytotoxizitäts-Bestimmung angegebenen Werte-Bereich, gemäß dem Immunokonjugate nämlich dann als zytotoxisch eingestuft werden, wenn sie einen TCID 50%-Wert von gleich oder kleiner 10 nM aufweisen (vgl. S 1214 li Sp Abstract, S 1217 li Sp Abs 2 und 3 sowie S 1219 re Sp Abs 2 vorletzter Satz). Somit stellt der im Streitpatent für das Konjugat des monoklonalen Maus-Antikörpers 520C9 angegebene Wert nach D7 den oberen Grenzwert dar, mit dem die in Rede stehenden Konjugate auf jeden Fall noch als toxisch einzustufen sind. Auch wenn die Angabe von Zahlen- und Maßangaben in Patentansprüchen als verbindlich anzusehen sind, ist gleichwohl das fachmännische Verständnis im Einzelfall entscheidend, wie eine bestimmte Zahlen- oder Maßangabe im Patentanspruch zu verstehen ist. Nachdem es nun darüber hinaus als ausreichend anzusehen ist, wenn dem Fachmann die entscheidende Richtung angegeben wird, in der er – ohne erfinderisch tätig werden zu müssen, aber auch ohne am Wortlaut zu haften – mit Erfolg weiterarbeiten und jeweils die günstigste Lösung auffinden kann, ist das Merkmal (c) für den Fachmann nacharbeitbar offenbart (vgl. Busse PatG 6. Aufl 2003 § 34 Rdn 286 und BGH GRUR 2002 527, 530 li Sp Abs 3 und 4 - Custodiol II).

Auch das im Merkmal (d) angegebene Protein von annähernd 210 000 D ist so vollständig offenbart, dass der Fachmann es zur weiteren Charakterisierung der mit dem Patentanspruch 1 angegebenen monoklonalen Maus-Antikörper herstellen kann. Die Streitpatentschrift gibt nämlich die zur Identifizierung dieser in Brustkrebs-Gewebe gefundenen Proteine geeigneten Antikörper 454C11 und 520C9 an, die von den Hybridomen HB8484 und HB 8696 gebildet werden. Diese Hybridome sind über die Hinterlegungsstelle der Öffentlichkeit zugänglich. Ferner handelt es sich bei dem in Rede stehenden Protein von 210 000 Dalton um ein in kanzerogenem Brustgewebe übliches Protein (vgl. Streitpatentschrift S 16 Z 42 bis 46). Mit diesen Angaben ist der Fachmann, nach Überzeugung des Senates, in

der Lage, dieses Protein ohne unzumutbaren Aufwand in die Hand zu bekommen. Zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatentes gehörte die Kenntnis der Maßnahmen, die zur Isolierung von Proteinen zu ergreifen sind, nämlich bereits zum Grundwissen des damit befassten Fachmannes (vgl dazu auch Streitpatentschrift S 3 Z 19 bis 21). Das Argument der Klägerin die Isolierung von Proteinen führe zu deren Denaturierung, weshalb sie in ihrer Reaktionsfähigkeit nicht mehr mit den nativ vorkommenden vergleichbar seien, und daher Antikörper mit diesen je nach Vorliegen unterschiedlich reagieren würden, kann zu keiner anderen Beurteilung führen. Die Streitpatentschrift gibt zur Überprüfung der Bindungsfähigkeit von Antikörpern den Immunpräzipitations-Test an (vgl S 16 Z 42 bis 44). Die dargelegte Problematik stellt sich dem Fachmann daher im vorliegenden Fall nicht, weil für diesen Test isolierte Proteine eingesetzt werden und das Merkmal (d) somit nur dann erfüllt wird, wenn eine Reaktionsfähigkeit von Antikörpern mit dem denaturierten Protein von annähernd 210 000 D festgestellt werden kann.

Ein weiteres Merkmal, mit dem die beanspruchten monoklonalen Maus-Antikörper gemäß Patentanspruch 1 charakterisiert werden, stellt die Selektivität des Antikörpers dar, an menschliche Brustkrebszellen zu binden. Erfüllt ist dieses Merkmal (e) gemäß Streitpatentschrift dann, wenn ein Antikörper an weniger als an einem Drittel getesteter normaler Gewebezellen und Blutzellen stark bindet (vgl S 3 Z 35 bis 36). Beide von den Hybridomen HB 8484 und HB8696 gebildeten Antikörper 454C11 und 520C9 erfüllen dieses Kriterium. Nach der Tabelle 1 gemäß Streitpatentschrift bindet das Antigen 454C11 gegenüber 21 Gewebeproben getestet nur eine starke Bindung zu einem normalen Zellgewebe, nämlich Ösophaguszellen, aus, während mit dem Antigen 520C9 gegenüber keiner der Gewebeproben eine starke Bindung festgestellt werden konnte. Die Klägerin beanstandet in diesem Zusammenhang, dass die in Verbindung mit dieser Tabelle angegebene Bewertung als stark, leicht und negativ für den Fachmann nicht objektiv nachvollziehbar sei. Diesem Einwand kann sich der Senat jedoch nicht anschließen, da es sich hierbei um ein übliches Bewertungssystem handelt, das so auch anderen wissenschaftlichen Beiträgen zu entnehmen ist (vgl zB D18 S 413 Tabelle 2). Auch der Verweis der Klägerin auf die nachveröffentlichte Entgegenhaltung D5 vermag die

Ausführbarkeit nicht in Frage zu stellen. So war dort festgestellt worden, dass beide in Rede stehenden monoklonalen Maus-Antikörper an Mukosa-Zellen des Darms binden (vgl S 917 Abs 2). Dem Dokument sind jedoch keine weiteren Angaben zu Bedingungen und Umfang des diesem Ergebnis zugrunde liegenden Versuches zu entnehmen, so dass diese Angabe alleine die mit der Tabelle 1 angegebenen Ergebnisse nicht in Frage stellen kann.

Nachdem die vorstehend genannten Gründe in gleicher Weise auf den nebengeordneten Patentanspruch 2 zutreffen, sind auch die mit diesem beanspruchten monoklonalen Maus-Antikörper als ausreichend offenbart anzusehen.

Patentanspruch 3

Nach Auffassung des Senates ist die Nacharbeitbarkeit auch im Hinblick auf die im Patentanspruch 3 genannten zu den monoklonalen Maus-Antikörpern gemäß den Patentansprüchen 1 und 2 funktionellen Äquivalente, soweit es sich um monoklonale Maus-Antikörper handelt, anzuerkennen. Die Nacharbeitbarkeit dieser funktionellen Äquivalente, ist, soweit es sich dabei um Antikörper anderer Herstellungswege handeln könnte - wie der Vortrag der Nichtigkeitsklägerin und die Auseinandersetzungen der Parteien dieses Nichtigkeitsverfahrens im Verletzungsverfahren vor dem OLG Düsseldorf erkennen lassen - gleichfalls strittig.

Wie bereits vorstehend dargelegt, ist dann, wenn die Patentansprüche unklare Formulierungen oder Angaben enthalten, die zu unterschiedlichen Interpretationen Anlass geben, die Beschreibung zur Auslegung hinzuziehen. Dabei ist es sodann entscheidend, welchen Begriffsinhalt das Patent bei unbefangener Erfassung der im Patentanspruch umschriebenen Lehre aus der Sicht des Fachmanns einem Merkmal zuweist. Damit dient die Auslegung von Patentansprüchen aber nicht nur der Klarstellung von darin verwendeten Begriffen, sondern auch der Klärung der Bedeutung und der Tragweite der beschriebenen Erfindung (vgl Busse PatG 6. Aufl 2003 § 3 Rdn 124 sowie BGH GRUR 1999 909, 911 re Sp, 912 li/re Sp – Spannschraube und BPatG Mitt 2002 47 - Rapamycin). Gemäß der Beschreibung des Streitpatentes sind unter funktionellen Äquivalenten monoklonale Antikörper

zu verstehen, die die auf S 2 Z 56 bis 61 angegebenen Kriterien (a) bis (e) erfüllen. Als zu einander funktionell äquivalent werden sechs monoklonale Maus-Antikörper bezeichnet, weil sie vermutlich das gleiche Epitop eines in menschlichen Brustkrebszellen üblichen Proteins von annähernd 210 000 D erkennen. Zu diesen gehört auch der mit dem Hybridom HB9686 hergestellte monoklonale Antikörper 520C9 (vgl Streitpatentschrift S 3 Z 42 bis 43 und S 16 Z 42 bis 51). Gleichzeitig wird in der Streitpatentschrift als einziger Weg, der zu den beschriebenen Antikörpern führt, das im Jahre 1975 von B. Kohler und C. Milstein publizierte und im Jahre 1982 von D. W. Buck modifizierte Verfahren über die Herstellung von Maus x Maus-Hybridomen angegeben (vgl S 3 Z 1 bis 21). Das Verfahren wird sodann anhand der ab S 4 Z 46 genannten Beispiele näher erläutert. Mit diesen Zitaten hat nun auch die Beklagte im Rahmen der mündlichen Verhandlung die Nacharbeitbarkeit von Antikörpern, die unter die Bezeichnung funktionelle Äquivalente zu subsumieren sind, begründet. Bereitgestellt werden mit diesem Verfahren jedoch ausschließlich monoklonale Antikörper, die von Hybridomen gebildet werden, die einer Zellfusion von Milzzellen mit menschlichen Brustkrebszellen immunisierter Mäuse mit Myelomzellen murinen Ursprungs entstammen (vgl Streitpatentschrift S 4 Z 46 bis 61). Herstellungswege unter Anwendung darüber hinaus gehender, gegebenenfalls sogar in die Struktur der Antikörper eingreifender Maßnahmen oder auch unter Verwendung von Hybridomen anderer Herkunft, die zu monoklonalen Antikörpern führen, deren Sequenzen nicht mehr rein murinen Ursprungs sind, werden mit dem Streitpatent jedoch nicht offenbart. Die vorhandenen Informationen in einer Patentschrift müssen den Fachmann in die Lage versetzen, das angestrebte Ergebnis im gesamten Bereich des Anspruches mit dem ihm zum Prioritätstag zur Verfügung stehenden allgemeinen Fachwissen ohne unzumutbaren Aufwand zu erreichen. Diese Vorgabe wird zB dann nicht mehr erfüllt, wenn im Zusammenhang mit der Bereitstellung von funktionellen Äquivalenten die Sequenz der von den Maus x Maus-Hybridomen gebildeten Antikörper gezielt durch chemische oder biotechnologische Maßnahmen in Teilbereichen variiert wird (vgl auch T 435/91 ABL EPA 1995 S 188, 193 Abs 4 bis 195 Abs 1 – Reinigungsmittel/Unilever). Da somit der Herstellungsweg ausschließlich auf die Bereitstellung monoklonaler Maus-Antikörper gerichtet ist und auch die in der Streitpatentschrift

beispielhaft genannten funktionellen Äquivalente einzig Maus-Antikörper sind (vgl S 3 Z 43/44 und S 16 Z 42 bis 51), wird ein Fachmann als unter die von der Streitpatentschrift genannten Antikörper nur solche subsumieren, die ausschließlich Mausequenzen aufweisen.

2.2 Die mit dem Patentanspruch 1 bereitgestellten monoklonalen Maus-Antikörper sind auch neu und beruhen auf einer erfinderischen Tätigkeit.

2.2.1 Die Neuheit der in Rede stehenden Antikörper ist gegeben, weil mit keiner der im Verfahren befindlichen Entgegenhaltungen monoklonale Maus-Antikörper beschrieben werden, die alle im Patentanspruch 1 angegebenen Merkmale erfüllen.

Die Klägerin bestreitet die Neuheit der monoklonalen Maus-Antikörper gemäß Patentanspruch 1 gegenüber dem Dokument D21. In diesem wissenschaftlichen Beitrag wird ein monoklonaler Antikörper 7.16.4 beschrieben, der von Maus x Maus-Hybridomen, die über die Immunisierung von Mäusen mit Neuroblastom-Zellen der Ratte erzeugt worden sind, gebildet wird (vgl S 545 li Sp Abstract iVm S 546 li Sp Abs 2). Dieser Antikörper reagiert mit einem Phosphoprotein mit einer relativen Molekülmasse von 185 000 K (= p185). Bei diesem Protein mag es sich nun, wie beide Parteien vortragen, um das gleiche Protein handeln, das in der Streitpatentschrift als Protein mit annähernd 210 000 D bezeichnet wird. Dabei kann es auch dahingestellt bleiben, inwiefern dieses Antigen mit dem gleichen Epitop dieses Proteins in Wechselwirkung tritt wie die monoklonalen Maus-Antikörper 454C11 und 520C9, wie es von der Klägerin anhand der Entgegenhaltung D22 abgeleitet wird. Dieses Dokument enthält jedenfalls keine Angaben darüber, ob der dort genannte Antikörper auch die weiteren im Patentanspruch 1 angegebenen Merkmale erfüllt. Insbesondere werden keine Hinweise gegeben, inwiefern Toxin-Konjugate dieses Antikörpers das im Patentanspruch 1 angegebene Kriterium der gegen die dort genannten menschlichen Brustkrebs-Zelllinien gerichteten Zytotoxizität erfüllt. Der mit diesem Dokument befasste Fachmann wird diese Eigenschaft jedoch auch nicht aufgrund seines Fachwissens mitlesen, weil die Bil-

dung der gemäß D21 beschriebenen monoklonalen Antikörper im Zusammenhang mit einer Immunantwort auf Neuroblastom-Zellen von Ratten erfolgte. Eine Reaktion von Antikörpern solchen Ursprungs gegenüber menschlichen Brustkrebs-Zellen kann daher nicht ohne weiteres mit diesen verbunden werden. Deutliche Unterschiede in den Eigenschaften reichen aber aus, die Neuheit eines Stoffes zu begründen, sofern deren Zurückführung auf Stoffparameter nicht auszuschließen ist (vgl Busse PatG 6. Aufl § 3 Rdn 130). Darüber hinaus kann als neuheitsschädlich nur eine Lehre in Betracht kommen, die auch nacharbeitbar offenbart ist (vgl Busse PatG 6. Aufl § 3 Rdn 116). Es liegen aber keine Anzeichen dafür vor, dass es sich bei dem die Antikörper gemäß D21 bildenden Hybridom um Zellen handelt, die der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen. Dem Dokument sind nämlich weder Hinweise dahingehend zu entnehmen, dass diese bei einer Hinterlegungsstelle deponiert worden sind, noch hat die Klägerin weitere Dokumente anderer Arbeitsgruppen, die sich mit diesem Antikörper befassen, vorgelegt. Auch die von der Klägerin genannte Publikation D22, die sich ebenfalls mit dem monoklonalen Antikörper 7.16.4 befasst und an der ua die gleichen Autoren wie bei der Veröffentlichung D21 mitgewirkt haben, enthält keine Hinweise hinsichtlich einer öffentlichen Zugänglichkeit des diesen Antikörper bildenden Hybridoms. Nachdem aber weitere Immunisierungsansätze nicht die Produktion bestimmter Antikörper garantieren, sind angesichts der dargelegten Sachlage die in D21 beschriebenen Antikörper als nicht nacharbeitbar anzusehen.

Die weiteren im Verfahren befindlichen Druckschriften können die Neuheit ebenfalls nicht in Frage stellen. Sie wurden von der Klägerin auch nicht im Hinblick auf die Patentfähigkeit des beanspruchten Verfahrens genannt.

Die Neuheit der monoklonalen Maus-Antikörper gemäß Patentanspruch 2 ist von der Klägerin nicht angegriffen worden. Sie ist gegenüber den im Verfahren befindlichen Dokumenten gleichfalls gegeben.

2.2.2 Die Bereitstellung der beanspruchten monoklonalen Maus-Antikörper ist im Hinblick auf den im Verfahren genannten Stand der Technik auch nicht nahe gelegt.

Den monoklonalen Maus-Antikörpern gemäß Patentanspruch 1 kommt die Priorität vom 11. Januar 1985 zu. Den nächstliegenden Stand der Technik stellt daher das anlässlich des am 3. bis 7. Juni 1984 stattfindenden Jahrestreffens der Amerikanischen Gesellschaft der biologischen Chemiker und der Amerikanischen Vereinigung der Immunologen am 1. Mai 1984 veröffentlichte Abstract D12 dar. Dieses betrifft monoklonale Maus-Antikörper, die gegen menschliche Brustkrebs-Zellen gerichtet sind. Sie erfüllen das in der Streitpatentschrift angegebene Selektivitäts-Kriterium für menschliche Brustkrebszellen. Auch erwiesen sich nach diesem Dokument sechs von zehn mit Ricin konjugierte Antikörper gegenüber Brustkrebs-Zellen als toxisch. Damit werden mit dem Abstract D12 aber keine Hinweise gegeben, monoklonale Maus-Antikörper gegen menschlichen Brustkrebs bereitzustellen, die nicht nur mit Referenz-Antigenen, die über ihre Hybridome definiert sind, kreuzreagieren, sondern, die auch spezifisch mit einem definierten Antigen aus Brustkrebsgewebe, in Form des Proteins mit annähernd 210 000 D, in Wechselwirkung treten. Somit wird mit D12 auch nicht die Lehre vermittelt, weitere selektive monoklonale Maus-Antikörper mit den angestrebten und den Referenz-Antikörpern vergleichbaren Eigenschaften bereitzustellen.

Anregungen in diese Richtung werden auch nicht mit den von der Klägerin im Rahmen der mündlichen Verhandlung diskutierten Entgegenhaltungen D6 und D21 gegeben.

Die europäische Patentanmeldung D6 nennt monoklonale Maus-Antikörper, die gegen die auf der Zelloberfläche von menschlichem Brustkrebs und anderen Adenokarzinomen zu findenden Antigen determinanten gerichtet sind. Auch diese Antikörper bilden cytotoxische Konjugate mit Toxinen, wie Ricin, und weisen eine Selektivität für Karzinom-Zellen auf (vgl Patentansprüche 1 bis 3, 8, 10, 12, 18, 20 und 22 iVm Beschreibung S 21 Abs 1 bis S 22 Abs 1 und S 53 Abs 1 bis S 54 Abs

1). Anregungen jedoch, ausgehend von D12 monoklonale Antikörper selektiv gerichtet gegen menschliche Brustkrebs-Zellen bereitzustellen, die nicht nur von den im Patentanspruch 1 genannten Maus x Maus-Hybridomen gebildet werden können, trotzdem aber die gemäß Patentanspruch 1 genannten Merkmale erfüllen, sind dieser Entgegenhaltung an keiner Stelle zu entnehmen.

Diese Lehre erschließt sich dem Fachmann auch nicht in einer Zusammenschau der Entgegenhaltungen D12 und D21. Das Dokument D21 beschreibt die Fähigkeit des über eine Immunreaktion mit Neuroblastom-Zellen der Ratte hergestellten monoklonalen Antikörpers 7.16.4, mit dem aus speziellen murinen Krebszellen isolierten Protein 185 000 K in Wechselwirkung zu treten. Es wird in dem Zusammenhang auch ausgeführt, dass dieses Protein als Zielgen für weitere gegen Tumore gerichtete monoklonale Antikörper, die gegenüber *neu*-Onkogenen aktiv sind, dienen könnte (vgl S 545 li Sp Abs 1, S 546 Tabelle 1 iVm S 547 li/re Sp übergreifender Absatz sowie S 548 li/re Sp übergreifender Absatz). Der Fachmann erhält mit dieser Veröffentlichung aber keine Anregung, aus Brustkrebsgewebzellen ein Protein von annähernd 210 000 D zu isolieren oder mit diesem Protein in Wechselwirkung tretende selektive monoklonale Antikörper gemäß Patentanspruch 1 bereitzustellen, die gegen Brustkrebs-Zellen gerichtet sind.

Die mit dem Patentanspruch 1 beanspruchte Lehre wird dem Fachmann auch nicht durch eine Zusammenschau des Dokumentes D12 mit einer der weiteren im Verfahren befindlichen vorveröffentlichten Entgegenhaltungen nahegelegt.

So betreffen die Veröffentlichungen D15 und D16 jeweils die Bereitstellung von monoklonalen Maus-Antikörpern, die mit Zelloberflächen-Determinanten spezieller Brustkrebs-Zelllinien, wie MCF-7 oder SK-BR-3, ebenso reagieren, wie mit den Zellen anderer Karzinome bzw normaler Zellen (vgl D15 S 529 Abs 2 und S 533 Abs 2, D16 S 1295 li Sp Abs 1). Angaben hinsichtlich der in Betracht zu ziehenden Determinanten bzw Vorschläge, diese Determinanten als übergeordnetes Charakteristikum iVm der Kreuzreaktion mit über hinterlegte Hybridome definierten

Antikörpern an menschlichen Brustkrebsgenen heranzuziehen, enthalten diese nicht.

Die Druckschriften D17 und D18 führen in Kombination mit D12 ebenfalls nicht zum Gegenstand des Patentanspruches 1. So beschäftigt sich der Inhalt beider Entgegenhaltungen zwar mit der Reaktion von monoklonalen Antikörpern mit speziellen auf Brustkrebszellen gefundenen Antigenen. Bei diesen handelt es sich jedoch gemäß D17 um ein Glycolipid, gemäß D18 um Proteine mit einem Molekulargewicht von 95 000 und 100 000 (vgl D17 S 1301 li Sp Abstract, D18 S 409 li Sp Abstract). Anregungen, das im Streitpatent genannte Protein von annähernd 210 000 D als Determinate zu wählen und Antikörper mit den im Patentanspruch 1 angegebenen Eigenschaften bereitzustellen, werden daher auch mit diesen Publikationen nicht gegeben.

Zu keiner anderen Beurteilung können die weiteren im Verfahren genannten Entgegenhaltungen D23 bis D27 führen. So beschäftigen sich diese Dokumente mit der Identifizierung von Tumormarkern und der Homologie zwischen dem Onkogen erb-B, dem epidermalen Wachstumsfaktor EGF und dem Protein p 185 K.

Angesichts dieses Standes der Technik musste der Fachmann somit erfinderisch tätig werden, um die gemäß Patentanspruch 1 beanspruchten monoklonalen Maus-Antikörper gegen menschliche Brustkrebszellen bereitzustellen. Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag wird daher vom Stand der Technik nicht nahegelegt.

Für Patentanspruch 2 bleiben die Entgegenhaltungen D21, D12 und D6 als nachveröffentlicht außer Betracht. Gegenüber den weiteren Entgegenhaltungen gelten die vorstehenden Ausführungen zu Patentanspruch 1 sinngemäß.

Die mittelbar oder unmittelbar auf die Patentansprüche 1 und 2 rückbezogenen, auf monoklonale Maus-Antikörper, diese bildende Hybridome sowie in vitro-Testsysteme, in denen die in Rede stehenden Antikörper Verwendung finden, gerich-

teten Patentansprüche 3 bis 10 haben mit den Patentansprüchen 1 und 2 Bestand.

III.

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

Hellebrand

Dr. Wagner

Brandt

Dr. Proksch-Ledig

Dr. Gerster

Pr