



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
27. Februar 2007

...

3 Ni 33/04 (EU)
hinzuverbunden
3 Ni 34/05 (EU)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitsache

...

...

betreffend das europäische Patent 0 428 267
(DE 690 29 370)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 27. Februar 2007 unter Mitwirkung ...

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 0 428 267 wird mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland im Umfang seines Patentanspruchs 22 teilweise für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten des Rechtsstreits gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die durch Senatsbeschluss vom 18. Januar 2007 unter dem führenden Aktenzeichen 3 Ni 33/04 (EU) verbundenen Klageverfahren der Klägerinnen zu 1 und 2 (3 Ni 33/04 (EU) und 3 Ni 34/05 (EU)) richten sich gegen das am 12. Oktober 1990 beim Europäischen Patentamt unter Inanspruchnahme der Priorität der amerikanischen Patentanmeldung 421 444 vom 13. Oktober 1989 sowie der internationalen PCT-Patentanmeldung PCT/US/ 90/05758 vom 9. Oktober 1990 angemeldete und u. a. mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilte europäische Patent 0 428 267 (0 428 267 B2 Streitpatentschrift), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 690 29 370 geführt wird, und für das die Beklagte als Inhaberin eingetragen ist. Das Streitpatent betrifft „Erythropoietin-Isoformen“ und umfasst in der im Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt u. a. für die Bundesrepublik Deutschland aufrechterhaltenen Fassung 25 Patentansprüche, von denen der einzige mit den vorliegenden Nichtigkeitsklagen angegriffene Patentanspruch 22 in der deutschen Übersetzung (DE 690 29 370 T2) wie folgt lautet:

„22. Ein Verfahren zur Herstellung einer Mischung von Erythropoietin-Isoformen mit einer vorbestimmten Anzahl von Sialinsäuren pro Molekül, wobei besagte Anzahl größer als 11 ist, welches umfasst, dass Material, welches Erythropoietin enthält, einer Ionenaustauschchromatographie unterzogen wird.“

Die Klägerin zu 1 macht geltend, das Streitpatent sei (teilweise) für nichtig zu erklären, weil der Gegenstand gemäß Patentanspruch 22 nicht die Erfordernisse der Artikel 52 Abs. 1, 54 und 56 EPÜ erfülle, d. h. nicht neu sei und sich für den Fachmann zumindest in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergebe. Ferner sei die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könne. Zur Begründung verweist sie auf folgende Druckschriften:

- K1: EP 0 428 267 B1
- K1a: DE 690 29 370 T2
- K2: „Erythropoietin“, Ed. : W. Jelkmann und A. J. Gross, 1989,
Springer-Verlag Berlin, S. 133 bis 138
- K3: US 4 667 016
- K4a: Datenbankauszug aus DIMDI AMIS - Öffentlicher Teil
(AJ29)© BfArM - Erypo 10000; Injektionslösung;
Cilag GmbH [HIST]
- K4b: Datenbankausdruck aus New Life Cycle zu ERYPO
- K4c: Tabelle: Isoformenverteilung von Erypo/Eporex (Kapillarzo-
nenelektrophorese)
- K5: T. Miyake et al., The Journal of Biological Chemistry, 1977,
252, S. 5558 bis 5564
- K6: H. Sasaki et al., The Journal of Biological Chemistry, 1987,
262, S. 12059 bis 12076
- K7: Erklärung von Dr. H. S. Conradt vom 4. Dezember 2001
- K8: R. L. Felsted et al., The Journal of Biological Chemistry,
1977, 252, S. 2967 bis 2971
- K9: A. Accorsi et al., The Italian Journal of Biochemistry, 1987,
XXXVI, S. 267 bis 274.
- K10: Versuchsbericht (Nacharbeitung des Beispiels 2 von K3)
- K11: M. Smith Dordal et al., Endocrinology, 1985,
S. 2293 bis 2299.

Die Klägerin zu 2 macht geltend, das Streitpatent sei im Umfang des Patentanspruchs 22 gemäß Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 a) EPÜ für nichtig zu erklären, weil das Patent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbare, dass ein Fachmann sie ausführen könne, ferner erfülle es im angegriffenen Umfang nicht das Erfordernis der Art. 52 (1) und 56 EPÜ, da sich sein Gegenstand für den Fachmann in naheliegender Weise aus dem vorgelegten Stand der Technik ergebe. Zur Begründung ihres Vorbringens verweist sie auf die Druckschriften

- NK 1: EP 0 428 267 B2
- NK1a: DE 690 29 370 T2
- NK 2: Schematischer Ausschnitt aus der Aminosäuresequenz von EPO
- NK 3: H. Sasaki et al., The Journal of Biological Chemistry, 1987, 262, S. 12059 bis 12076
- NK 4: Schematische Darstellung des unterschiedlichen Verzweigungsgrades der Zuckerketten bei EPO
- NK 5a: „Protein Purification: Principles and Practice“
Ed: R. K. Scopes, Second Edition, 1988, Springer-Verlag New York, S. 208 bis 213
- NK 5b: „Protein Purification: Principles and Practice“
Ed: R. K. Scopes, Second Edition, 1988, Springer-Verlag New York, S. 100 bis „127
- NK 6: Erklärung von Dr. H. S. Conradt vom 4. Dezember 2001
- NK 7: W. A. Lukowsky et al., Canadian Journal of Biochemistry, 1972, 50, S. 909 bis 917
- NK 8: E. Goldwasser et al., The Journal of Biological Chemistry, 1974, 249, S. 4202 bis 4206
- NK 9: D. W. Briggs et al., American Journal of Physiology, 1974, 227, S. 1385 bis 1388
- NK 10: F.-K. Lin et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biochemistry, 1985, 82, S. 7580 bis 7584
- NK 11: Schematische Darstellung des Experiments aus NK3
- NK 12: M. Takeuchi et al., The Journal of Biological Chemistry, 1988, 263, S. 3657 bis 3663
- NK 13: H. Sasaki et al., Biochemistry, 1988, 27, S. 8618 bis 8626
- NK 14: M. N. Fukuda et al., Blood, 1989, 73 (1), S. 84 bis 89
- NK 15: US 4 667 016
- NK 16a: Email der Kundenbetreuung der Firma Amersham Bioscience Europe GmbH vom 18. Januar 2005 zu: „Sepharose Fast Flow ion exchangers“

- NK 16b: Schreiben der Firma AmershamBioscience
Europe GmbH vom 17. Januar 2005 mit Kopie einer
Preisliste aus dem Jahr 1988 der Firma Pharmacia LKB
- NK 17: Eingabe der Patentinhaberin im Prüfungsverfahren vor
dem Europäischen Patentamt vom 15. August 1994

Die Klägerinnen zu 1 und zu 2 beantragen,

das europäische Patent EP 0 428 267 im Umfang des Patentan-
spruchs 22 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik
Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen.

Sie tritt dem Vorbringen der Klägerinnen entgegen und hält das Streitpatent in
dem angegriffenen Umfang für patentfähig. Zur Stütze ihres Vorbringens verweist
sie im Hinblick auf das Vorbringen der Klägerin zu 1 auf folgende Dokumente:

- B1 Entscheidung der europäischen Beschwerdekammer
T 0787/00 - 3.3.4
- B2 US 4 703 008
- B3 R. D. Leavitt et al., The Journal of Biological Chemistry,
1977, 252, S. 2961 bis 2966
- B4 L. M. Hoffmann et al., EMBO J. 1985, 4, S. 883 bis 889
- B5 R. E. March et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1993, 90,
S. 10730 bis 10733
- B6 Erklärung von T. W. Strickland vom 23. Dezember 2006

Im Hinblick auf das Vorbringen der Klägerin zu 2 verweist sie auf folgende Dokumente:

- B1 Entscheidung der europäischen Beschwerdekammer
T 0787/00 - 3.3.4
- B2 US 4 703 008
- B3 Erklärung von Prof. Sir J. E. Walker vom 27. Mai 2003
- B4 Erklärung von J. M. Pierce, PhD vom 6. Dezember 2003
- B5 J. W. Fisher, Proceedings of the Society for Experimental
Biology and Medicine, 1983, 173, S. 289 bis 305,
- B6 J. W. Eschbach et al., Nephrology, 1998, 4, S. 279 bis 287
- B7 Erklärung von T. W. Strickland vom 23. Dezember 2006
- B8 „Heterogenität in den Zuckerketten als Isoform 8“ Schaubild

Entscheidungsgründe

Die zulässigen Klagen erweisen sich als begründet.

Der jeweils geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit führt zur Nichtigkeit des Streitpatents in dem im Tenor genannten Umfang (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ).

I.

1. Das Streitpatent betrifft „Erythropoietin-Isoformen“. Der von der Nichtigkeitsklage angegriffene Patentanspruch 22 betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Mischung von Erythropoietin-Molekülen mit mehr als einer vorbestimmten Anzahl von Sialinsäuren pro Molekül, wobei diese Anzahl größer als 11 ist (vgl. Streitpatentschrift NK1 S. 2 Z. 3 bis 6 i. V. m. S. 3 Z. 29 bis 31 sowie deutsche Übersetzung NK1a S. 1 Abs. 1 i. V. m. S. 6 Abs. 2).

Erythropoietin ist ein Glycoprotein-hormon, das an der Reifung erythroider Vorläuferzellen zu Erythrozyten beteiligt ist und für die Regulierung des Gehaltes an roten Blutkörperchen im Blutkreislauf wesentlich ist. Therapeutisch eingesetzt wird es zur Behandlung von im Wesentlichen durch chronisches Nierenversagen verursachter Anämie. Allerdings ist die Verfügbarkeit von Erythropoietin bis vor kurzem sehr begrenzt gewesen. Erst durch die Expression und Gewinnung von biologisch aktivem rekombinantem Erythropoietin, wie es in der US-Patentschrift 4 703 008 (Lin et al.) beschrieben wird, ist Erythropoietin in Mengen verfügbar geworden, die für therapeutische Anwendungen geeignet sind. Allerdings besitzt Erythropoietin nur dann eine biologische *in vivo*-Aktivität, wenn es silyliert ist, d. h. Sialinsäuren den terminalen Rest sowohl von N-verknüpften als auch O-verknüpften Oligosaccharid-Seitenketten des Proteins bilden, die Rolle der anderen Komponenten in diesen Oligosaccharid-Ketten ist dabei jedoch nicht genauer definiert. Im Zusammenhang mit diesen ist lediglich bekannt, dass die *in vivo*-Aktivität nicht glycosylierten Erythropoietins stark verringert ist. Beschrieben worden ist ferner die Auftrennung von Erythropoietin unter Verwendung der isoelektrischen Fokussierung (IEF) in verschiedene geladene Formen, wobei drei oder vier Fraktionen mit Erythropoietin-Aktivität unterschieden wurden. Eine Charakterisierung dieser Fraktionen im Hinblick auf den Kohlenhydratgehalt erfolgte allerdings nicht. Auch wurde keine Korrelation zwischen den isoelektrischen Punkten der Fraktion und ihrer biologischen Aktivität hergestellt. Darüber hinaus ist im Zusammenhang mit der Reinigung von Erythropoietin aus menschlichem Urin von zwei über Hydroxylapatit-Chromatographie erhaltenen Erythropoietin-Fraktionen II und IIIa mit derselben spezifischen Aktivität berichtet worden. Eine Zuckeranalyse dieser Fraktionen zeigte, dass die Fraktion II einen höheren mittleren Sialinsäuregehalt aufwies als die Fraktion IIIa (vgl. Streitpatentschrift NK1 S. 2 Z. 10 bis S. 3 Z. 17 sowie die deutsche Übersetzung NK1a S. 1 Abs. 2 bis S. 5 Abs. 3).

2. Dem Streitpatent liegt danach die Aufgabe zu Grunde, abgetrennte und isolierte Isoformen von Erythropoietin mit einem definierten Sialinsäuregehalt und biologischer *in vivo*-Aktivität zur Verfügung zu stellen (vgl. Streitpatentschrift NK1 S. 3 Z. 18, 19 bzw. deutsche Übersetzung NK1a S. 5 Abs. 4).

3. Gelöst wird diese Aufgabe u. a. gemäß Patentanspruch 22 in der im europäischen Einspruchsbeschwerdeverfahren aufrechterhaltenen Fassung mit folgenden Merkmalen:

1. Reinigungsverfahren für Mischungen von EPO-Molekülen
2. Bei den EPO-Molekülen handelt es sich um
 - 2.1. EPO-Isoformen
 - 2.2. die mehr als 11 Sialinsäuregruppen pro Molekül enthalten
3. Die Isolierung der EPO-Mischungen erfolgt durch Ionenaustauschchromatographie.

4. Bei dem für die Lösung dieser Aufgabe zuständigen Fachmann handelt es sich um einen mit der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe befassten promovierten Chemiker, Biochemiker oder Biologen, der insbesondere mit grundlegenden Techniken zur Reinigung und Analyse von Glycoproteinen vertraut ist (vgl. auch Schriftsatz der Klägerin zu 2 vom 8. Februar 2007 S. 4 Abs. 3).

II.

Das Verfahren zur Herstellung einer Mischung von Erythropoietin-Isoformen mit einer vorbestimmten Anzahl von Sialinsäuren pro Molekül, wobei diese Anzahl größer 11 ist, nach dem einzigen angegriffenen Patentanspruch 22 ist nicht patentfähig, weil seine Bereitstellung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Im Zusammenhang mit dem Glycoprotein Erythropoietin war dem Fachmann - wie die Beklagte im Rahmen der mündlichen Verhandlung ausführte und es ebenso in der Streitpatentschrift NK1 S. 2 Z. 53 bis 55 und S. 3 Z. 8 bis 13 beschrieben wird - zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents bekannt, dass es sich dabei um eine hinsichtlich ihrer Ladung heterogene Zusammensetzung handelt, bei der der Verlust von Sialinsäuren mit einem Verlust der biologischen in vivo Aktivität verbunden ist. Bestätigung finden diese Ausführungen durch den wissenschaftlichen

Beitrag der Autoren W. A. Lukowsky und R. H. Painter im Canadian Journal of Biochemistry aus dem Jahr 1972, Seiten 909 bis 917 (NK7). Dieser befasst sich mit der Rolle der Sialinsäure im Hinblick auf die physikalischen und biologischen Eigenschaften von Erythropoietin. Als Ergebnis der dort beschriebenen Untersuchungen zeigte es sich, dass sich das aktive Prinzip von Erythropoietin im Rahmen einer isoelektrischen Fokussierung in einem pH-Bereich von 3.5 bis 4.0 lokalisieren ließ und sich dieses unter den gegebenen Bedingungen in charakteristischer Weise in drei bis vier Peaks auftrennte (vgl. S. 909 Abstract, S. 911 re. Sp. Abs. 1 Mitte i. V. m. Fig. 1 und S. 914 re. Sp. bis S. 915 re. Sp. übergreifender Absatz). Weitere Versuche zur Aufklärung der Ursache dieser beobachteten Ladungsheterogenität lieferten zwar - worauf auch die Beklagte hinwies - keine definitive Erklärung dafür, welche Ladungsträger dafür verantwortlich sein mögen (vgl. S. 914 re. Sp. bis S. 915 re. Sp. übergreifender Absatz). Die Hydrolyseexperimente bestätigten jedoch die von der Fachwelt zum damaligen Zeitpunkt bereits vermutete Rolle, die Sialinsäure bei der biologischen in vivo-Aktivität von Erythropoietin spielt. Danach konnte als Folge einer nahezu vollständigen Abspaltung der mit einem hohen Anteil enthaltenen Sialinsäure-Reste nämlich nicht nur der Verlust der biologischen in vivo-Aktivität beobachtet werden, es konnte darüber hinaus auch gezeigt werden, dass eine Verminderung der biologischen in vivo-Aktivität bereits dann zu beobachten war, wenn der Sialinsäuregehalt nur geringfügig erniedrigt war (vgl. S. 909 li. Sp. Z. 7 bis 12, re. Sp. 2. Abs. 2. Satz, S. 912 Fig. 2, S. 913 li. Sp. bis S. 914 li. Sp. übergreifender Absatz i. V. m. Fig. 4, S. 916 Tabelle I und li. Sp. 2. Abs. 1. Satz sowie S. 917 li. Sp. Z. 1 bis 19). Dem Fachmann war zum Prioritätstag des Streitpatentes aus dem Dokument NK7 somit neben der Ladungsheterogenität von Erythropoietin und dem Erfordernis der Anwesenheit von Sialinsäure für die biologische in vivo-Aktivität auch bekannt, dass die höchste biologische in vivo-Aktivität nur dann beobachtet wird, wenn der genuine Sialinsäuregehalt nicht reduziert wird, dieser zudem hoch sein muss und in einem Bereich von 10 bis 20 Sialinsäuren pro Molekül vermutet wird (vgl. S. 909 Abstract und S. 916 li./re. Sp. übergreifender Absatz).

Angesichts dieser Sachlage kann die Bereitstellung des mit dem strittigen Patentanspruch 22 angegebenen Verfahrens zur Herstellung einer Mischung von Erythropoitin-Isoformen mit einer Anzahl von mehr als 11 Sialinsäuren pro Molekül unter Verwendung der Ionenaustauschchromatographie nicht als auf Überlegungen erfinderischer Art beruhend angesehen werden. Die Ionenaustauschchromatographie, einschließlich ihrer von den Eigenschaften der zu trennenden Substanzgemischen abhängigen Variationsmöglichkeiten, stellt eine dem Fachmann vertraute Standard-Operation dar, die er - auch in der Proteinchemie - dann von vornherein in Erwägung ziehen wird, wenn er vor die Aufgabe gestellt ist, Zusammensetzungen unterschiedlich geladener Komponenten aufzutrennen (vgl. dazu auch NK15 Sp. 1 Z. 15 bis 27). Diese Technik nunmehr auch zur Herstellung der in Rede stehenden Mischung von Erythropoietin-Isoformen in Betracht zu ziehen, war der Fachmann umso mehr veranlasst, als ihm mit der US-PS 4 667 016 (NK15), die die Reinigung von Erythropoietin betrifft, gelehrt wird, dass die Ionenaustauschchromatographie nicht nur ein geeignetes Medium für die Aufreinigung insbesondere von Glycoproteinen mit einem hohen Sialinsäuregehalt wie von Erythropoietin aus dem Rohmaterial darstellt, sondern auch zur Anreicherung der aktiven Fraktion (vgl. Patentanspruch 1, Beschreibung Sp. 1 Z. 5 bis 14, Sp. 2 Z. 57 bis 63, Sp. 3 Z. 36 bis 61 und Sp. 5 Z. 18 bis 37 sowie 57 bis 68). Bei der biologisch aktiven Fraktion von Erythropoietin handelt es sich jedoch - wie vorstehend dargelegt - um eine weiterladungsheterogene Zusammensetzung. Es handelt sich darüber hinaus um eine Zusammensetzung, die gemäß der Entgegenhaltung K15 einen hohen Sialinsäuregehalt aufweist, wie das in der Streitpatentschrift in Verbindung mit dem Beispiel 3 angegebene Analysenergebnis zeigt (vgl. insbesondere S. 8 Tabelle 1), bei $11,3 \pm 0,2$ Sialinsäuren pro Molekül liegt. Dieses Ergebnis weist aber auch weiter darauf hin, dass diese Erythropoietin-Fraktion hinsichtlich des Sialinsäuregehaltes heterogen ist. Die Existenz solcher Mikroheterogenitäten ist wie in Verbindung mit chemischen Syntheseprodukten so auch bei Substanzen biologischen Ursprungs, zumal bei Makromolekülen, stets zu erwarten (vgl. auch NK7 S. 915 li. Sp. Z. 6 bis re. Sp. Z. 1). Nachdem der Fachmann somit wusste, dass die Ladungsheterogenität, welchen Ursprungs auch immer, ein wesentliches Kennzeichen der die biologische Aktivität aufweisenden Fraktion ist, er unabhän-

gig davon darüber hinaus davon ausgehen konnte, dass diese Fraktion aus Verbindungen mit einem unterschiedlichen Gehalt an - ebenfalls Ladungsträger aufweisenden - Sialinsäuren zusammengesetzt ist, und die US-Patentschrift NK15 zudem die Ionenaustauschchromatographie als geeignet zur Isolierung sialinsäurereicher Glycoproteine wie Erythropoietin beschreibt, drängte sich ihm zur weiteren Aufreinigung und Anreicherung der biologisch aktiven Fraktion die Ionenaustauschchromatographie angesichts des zum Prioritätstag des Streitpatentes gegebenen Sachstandes zwangsläufig auf. Eines erfinderischen Zutuns bedurfte es daher nicht, das im strittigen Patentanspruch 22 angegebene Verfahren vorzuschlagen.

Zu keiner anderen Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit kann das Argument der Beklagten führen, der Fachwelt seien die Ursachen der Heterogenität der Erythropoietin-Isoformen und damit die maximal mögliche Anzahl von Sialinsäuren pro Molekül nicht bekannt gewesen, weshalb der Fachmann auch keine Anregungen aus dem Stand der Technik dahingehend erhalten konnte, ein Verfahren, wie es mit dem Patentanspruch 22 angegeben werde und das eine Mischung von Erythropoietin-Isoformen mit einer vorbestimmten Anzahl von größer als 11 Sialinsäuren pro Molekül zum Ergebnis habe, bereitzustellen. Für die Entscheidung, zur weiteren Auftrennung einer das aktive Prinzip enthaltenden Erythropoietin-Fraktion die Ionenaustauschchromatographie anzuwenden, ist alleine maßgeblich, dass es sich hierbei, der Lehre des Dolimentes NK7 folgend, um eine ladungsheterogene Fraktion handelt und die Ionenaustauschchromatographie nach der US-Patentschrift NK15 ein geeignetes Medium zur Aufreinigung und Anreicherung der aktives Erythropoietin enthaltenden Fraktion darstellt, nicht aber die wissenschaftliche Erklärung der Ursachen dieser Ladungsheterogenität (vgl. BGH GRUR 1994 357, 358 II. 1. c) - Muffelofen). Alleine aufgrund dieser Information ist der Fachmann, der aus dem wissenschaftlichen Beitrag NK7 darüber hinaus weiß, dass die unterschiedlich geladenen Fraktionen wiederum unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen (vgl. S. 915 Fig. 5), veranlasst, diese Fraktionen jeweils für sich zu untersuchen und gegebenenfalls weiter aufzutrennen. Seine Aufmerksamkeit wird dabei insbesondere auf solche Fraktionen gerichtet sein, deren Sialinsäuregehalt

größer dem der gemäß der US-Patentschrift NK15 erhaltenen Zusammensetzung ist, deren Sialinsäuregehalt er - seiner Sorgfaltspflicht entsprechend - seinen orientierenden Versuchen vorausgehend routinemäßig ermitteln wird. Dieses wird er insbesondere deshalb tun, weil im Dokument NK7 nicht nur dargelegt wird, dass die biologische in vivo-Aktivität von Erythropoietin bereits bei geringen Sialinsäureverlusten stark abnimmt (vgl. S. 917 li. Sp. Z. 1 bis 19), sondern auch dargelegt wird, dass der genuine Gehalt an Sialinsäure hoch ist und in einem Bereich von 10 bis 20 vermutet wird (vgl. S. 916 li./re. Sp. Brückenabsatz). Isolierte der Fachmann sodann unter Anwendung der Ionenaustauschchromatographie eine Mischung von Erythropoietin-Isomeren mit den im Patentanspruch 22 angegebenen Merkmalen, so stellt dieses lediglich die Folge eines durch den Stand der Technik nahegelegten Handelns dar.

Soweit die Beklagte in diesem Zusammenhang darauf verweist, dass zwischen der Veröffentlichung der Entgegenhaltung NK7 und dem Prioritätstag des Streitpatents 17 Jahre liegen, ohne dass in dieser Zeit wesentliche über den Inhalt der NK7 hinausgehende Erkenntnisse zur Struktur-Wirkungsbeziehung von Erythropoietin veröffentlicht worden seien, kann dieses zu keiner anderen Sichtweise führen. Mit dem Dokument NK7 waren die zur Bereitstellung einer aktiven Erythropoietin-Fraktion wesentlichen Angaben, die Ladungsheterogenität und der Einfluss der Sialinsäure auf die biologische Aktivität veröffentlicht worden. Der Fachwelt standen aber - worauf die Klägerin hinweist - erst mit Ende des Jahres 1985, als es gelang rekombinantes Erythropoietin herzustellen, ausreichende Mengen dieser Substanz zur Verfügung, so dass auch erst zu diesem Zeitpunkt die Bedingungen geschaffen worden waren, diesen Wirkstoff in größerem Maßstab zu isolieren. Den Weg aber, der ihn zu diesem Ziel führt, ergibt sich für ihn - wie vorstehend ausgeführt - in einer Zusammenschau der Dokumente NK7 und NK15 in naheliegender Weise (vgl. dazu auch Schulte PatG 7. Aufl. § 4 Rdn. 137 4.).

Der weitere Einwand der Beklagten, die Druckschrift NK7 sei schon deshalb unbeachtlich, weil den dort beschriebenen Versuchen verunreinigtes Schafsplasma zugrunde gelegen habe und daher die biologische Aktivität nicht Erythropoietin zuzuordnen sei, kann der Senat nicht überzeugen. Abgesehen davon, dass, wie bereits am Titel zu ersehen ist, die im Dokument NK7 beschriebenen Untersuchungen explizit Erythropoietin zum Gegenstand haben, die gemessenen biologischen Aktivitäten daher auch eindeutig dieser Verbindung zugeordnet werden (vgl. z. B. S. 912 Fig. 2, S. 914 Fig. 4 und S. 915 Fig. 5), wird dort im Übrigen als den Untersuchungen zugrunde liegendes Material neben Erythropoietin aus Schafsplasma auch Erythropoietin aus menschlichem Urin genannt (vgl. S. 910 li. Sp. Abs. 2).

Das Argument der Beklagten, Ziel des Streitpatentes sei es gewesen, nur eine Fraktion mit vorbestimmten Eigenschaften zu erhalten, nicht aber die aktivste, kann zu keinem anderen Ergebnis führen. Bei Erythropoietin handelt es sich um eine Substanz, deren Bestimmung es ist, therapeutisch eingesetzt zu werden. So ist dieser Wirkstoff auch gemäß Streitpatent in therapeutisch wirksamer Menge als Bestandteil pharmazeutischer Zusammensetzungen vorgesehen (vgl. Streitpatent NK1 S. 3 Z. 19/20, S. 5 Z. 58 bis S. 6 Z. 1 und S. 6 Z. 10 bis 18). Darüber hinaus ist das Ziel des Streitpatentes - wie aus Beispiel 3 auf S. 8/9 zu ersehen ist - eindeutig darauf ausgerichtet, eine Fraktion in die Hand zu bekommen, die eine höhere biologische Aktivität aufweist als eine als Standard zugrunde gelegte gemäß der US-PS NK15 erhaltene Fraktion. Diese Vorgehensweise entspricht auch der Zielsetzung eines mit der Bereitstellung therapeutisch wirksamer Substanzen befassten Fachmannes, die üblicherweise - alleine schon um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden - auf die Herstellung von Wirkstoffen mit höchst möglicher Reinheit und biologischen Aktivität gerichtet sein wird.

Auch der Verweis der Beklagten auf die Anerkennung der Schutzfähigkeit des Streitpatents durch die Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts kann zu keiner anderen Beurteilung führen. Der Entscheidung der Beschwerdekammer kommt zwar, ohne für das Nichtigkeitsverfahren bindende Wirkung zu entfalten, bei der Würdigung der Patentfähigkeit als sachverständige Stellungnahme erhebli-

ches Gewicht zu (BGH GRUR 1998, 895, 896 - Regenbecken). In dem vorliegenden Fall ist jedoch zu berücksichtigen, dass der von der Nichtigkeitsklägerin erhobene Einspruch, über den das Europäische Patentamt zu befinden hatte, gegen das gesamte Streitpatent gerichtet war, während von der vorliegenden Nichtigkeitsklage nur der Verfahrensanspruch 22 betroffen ist. Der Schwerpunkt der Argumentation der Entscheidung der europäischen Beschwerdekammer liegt daher ersichtlich auf der Patentfähigkeit der den wesentlichen Teil des Streitpatentes darstellenden Erythropoietin-Isoformen gerichtet, nicht aber das Verfahren gemäß Patentanspruch 22.

III.

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

gez.

Unterschriften