



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
22. Februar 2007

3 Ni 44/05 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 0 565 541

(DE 691 28 428)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 22. Februar 2007 unter Mitwirkung ...

für Recht erkannt:

1. Das europäische Patent 0 565 541 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
2. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist Inhaberin des am 30. Dezember 1991 unter Inanspruchnahme der Priorität der finnischen Patentanmeldung FI 906469 vom 31. Dezember 1990 angemeldeten und ua mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents EP 0 565 541 B1 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 691 28 428 geführt wird. Das Streitpatent betrifft nach der deutschen Übersetzung der europäischen Patentschrift (DE 691 28 428 T2) ein „Diagnostisches Verfahren zum Nachweis des Zerreißen von fötalen Membranen und Testsatz zur Ausführung des Verfahrens“ und umfasst in der erteilten Fassung 13 Patentansprüche. Die nebengeordneten Patentansprüche 1 und 8 lauten wie folgt:

„1. Diagnostisches Nachweisverfahren für die Ruptur von fötalen Membranen, wobei das Verfahren auf der Bestimmung eines Proteins basiert, das in einer Vaginalsekretprobe vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, dass das nachzuweisende Protein das den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor bindende Protein 1 (IGFBP-1) ist, wobei das Vorhandensein von IGFBP-1 aus der Ruptur von fötalen Membranen resultiert, die in der Probe mit Hilfe von mindestens einer spezifisch IGFBP-1 bindenden Substanz nachgewiesen wird, indem man die Testbedingungen so einstellt, dass ein positives Ergebnis nur dann erzielt wird, wenn die IGFBP-1 Konzentration in der Probe über dem Schwellenwert von IGFBP-1 liegt, das aus anderen Quellen als der Amnionflüssigkeit stammt.

8. Diagnostischer Testkit für die Ruptur von fötalen Membranen gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Kit mindestens ein Reagenz mit einer spezifisch bindenden Substanz für das den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor bindende Protein 1 (IGFBP-1) enthält, zum Nachweis der Anwesenheit von IGFBP-1, wobei dieser Kit angepasst wurde, um nur dann ein positives Signal zu erzeugen, wenn die IGFBP-1 - Konzentration in einer Vaginalsekretprobe über einem Schwellenwert von IGFBP-1 liegt, das aus anderen Quellen als aus der Amnionflüssigkeit stammt.“

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 7 und der auf Patentanspruch 8 mittelbar oder unmittelbar rückbezogenen Patentansprüche 9 bis 13 wird auf die Streitpatentschrift Bezug genommen.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil das Patent die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbare, dass ein Fachmann sie ausführen kann, weiterhin, weil der Gegenstand des Patents über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehe, und schließlich deshalb, weil dessen Gegenstand nicht neu sei und nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Zur Begründung bezieht sie sich u. a. auf folgende Dokumente:

E1 Am. J. Obstet. Gynecol. 144 (1982) 460-463

E2 J. Immunoassay 10 (1989) 325-337

E3 Exp. Clin. Endocrinol. 95 (1990) 105-109 (Februar)

E7 Obstetrics & Gynecology 69 (1987) 163-165

E10 Obstetrics & Gynecology, 62 (1983) 414-418

E12 Human Reproduction, 1 (1986) 129-143.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 565 541 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält das Streitpatent für patentfähig.

Zur Begründung ihres Vorbringens stützt sie sich auf folgende Dokumente:

E4 Frauenarzt 41 (2000) 271-272

E5 Clinica Chimica Acta 214 (1993) 73-81

E11 DE 38 53 940 T4, berichtigte Übersetzung der EP 0 316 919 B1.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit führt zur Nichtigklärung des Streitpatents (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ).

I.

1. Das Streitpatent betrifft nach den Angaben in der deutschen Übersetzung der europäischen Patentschrift (DE 691 28 428 T2; S. 1, Abs. 1 bis S. 2, Abs. 4) ein diagnostisches Nachweisverfahren für die Ruptur von fötalen Membranen, wobei das Verfahren auf der Bestimmung eines Proteins basiert, das in einer Vaginalsekretprobe vorhanden ist, und einen Testkit zur Diagnose der Ruptur von fötalen Membranen. Danach bezeichnet der Ausdruck „vorzeitige Ruptur von fötalen Membranen“ (PROM) die spontane Ruptur der Membranen mindestens 24 Stunden vor dem Einsetzen von Wehen zum errechneten Termin oder bei einer Fehlgeburt. Sie tritt in etwa 5 bis 10 % der Geburten auf und ist die Ursache von etwa 10 % perinataler Todesfälle. Etwa 30 bis 50 % der vorzeitigen Rupturen der Membranen treten ein, wenn die Schwangerschaftsdauer weniger als 37 Wochen beträgt und somit noch nicht termingerecht ist. Hier ist die Diagnose extrem wichtig, weil die Ruptur von Membranen mit einem signifikant erhöhten Risiko einer in-

trauterinen Infektion verbunden ist. Das Risiko einer Infektion ist um so größer, je mehr Zeit zwischen der Ruptur der Membranen und der Geburt verstrichen ist.

In Ermangelung eines definitiven Verfahrens seien mehrere nicht zufriedenstellende Verfahren, die Anwesenheit von Amnionflüssigkeit in der Vagina nachzuweisen, entwickelt und angewendet worden, darunter auch Tests auf Verbindungen, deren Konzentration in der Amnionflüssigkeit hoch ist verglichen mit der Konzentration dieser Verbindungen in anderen Sekreten, die möglicherweise in der Vagina vorhanden sein könnten. Als derartige Verbindungen seien alpha-Fetoprotein (AFP) und Prolactin beschrieben worden. Obwohl deren Konzentration in der Amnionflüssigkeit eindeutig höher sei als im Blut einer schwangeren Frau, sei es schwierig, die Anwesenheit einer kleinen Menge Amnionflüssigkeit anhand der Bestimmung dieser Verbindungen dann nachzuweisen, wenn die Vaginalflüssigkeitsprobe Blut enthalte.

Folglich sei es offensichtlich, dass eine Notwendigkeit zur Entwicklung eines einfachen und zuverlässigen diagnostischen Verfahrens zum Nachweis der Ruptur von fötalen Membranen bestehe. In der Situation, in der der Test durchgeführt werde, sei es extrem wichtig, das Testergebnis rasch zu erhalten.

2. Die dem Streitpatent zugrunde liegende Aufgabe ist somit darin zu erkennen (DE 691 28 418 T2; S. 2 vorle. Abs. bis S. 3, Abs. 1), ein neues und verbessertes Verfahren zum Nachweis der Ruptur von fötalen Membranen bereitzustellen, wobei das Verfahren für die zu messende Substanz unabhängig von individuellen Variationen bei den Patientinnen spezifisch ist. Aufgabe der Erfindung ist auch die Bereitstellung eines Verfahrens, das rasch und einfach durchgeführt werden kann, während die Patientin wartet. Eine Aufgabe der Erfindung ist weiterhin die Entwicklung eines Testkits, der sich für eine solche Diagnose eignet, wobei der Kit die Mittel zur Durchführung eines einfachen und raschen Diagnoseverfahrens enthält.

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 durch ein

- 1) Diagnostisches Verfahren zum Nachweis der Ruptur fötaler Membranen

- 2) durch Bestimmung eines Proteins
 - 2.1) das in einer Probe von Vaginalsekret vorhanden ist

- 3) das zu bestimmende Protein ist IGFBP-1
 - 3.1) dessen Anwesenheit aus der Ruptur fötaler Membranen herrührt

- 4) Bestimmung in der Probe mittels einer für IGFBP-1 spezifischen Bindungssubstanz

- 5) Einstellung der Testbedingungen derart, dass sich ein positives Ergebnis nur dann ergibt, wenn die Konzentration von IGFBP-1 in der Probe über einem Schwellenwert von IGFBP-1 in anderen Quellen als Amnion ist.

Weiterhin wird die Aufgabe gemäß Patentanspruch 8 gelöst durch einen

- A) Diagnostischen Testkit
 - A.1) zur Diagnose der Ruptur fötaler Membranen gemäß Anspruch 1

enthaltend

- B) wenigstens ein Reagenz enthaltend eine für IGFBP-1 spezifische Bindungssubstanz

- C) Testkit ist adaptiert auf die Bedingungen des Merkmals 5 des Anspruchs 1.

II.

Der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 13 erweist sich als nicht patentfähig, da er gegenüber dem Inhalt der Druckschrift E7 in Verbindung mit dem Inhalt der Druckschrift E1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

1. Zu dem vorgebrachten Nichtigkeitsgrund der mangelnden Offenbarung bzw. der unzulässigen Erweiterung in dem Merkmal 5 des Patentanspruchs 1 sowie in dem Merkmal C des Patentanspruchs 8 (vgl. Schrifts. v. 21. Juli 2005 S. 2 bis 7 Punkte III und IV) ist Folgendes festzustellen.

Zwar findet sich das sowohl in der deutschen Fassung wie auch der maßgeblichen englischen Fassung des erteilten Patentanspruchs 1 enthalte Merkmal 5 „by adjusting the test conditions so that a positive result appears only...“ in einem Wortlaut über die Fassung der ursprünglichen Patentansprüche 1 und 8 noch in der konkret offenbarten Ausführungsform des Einstellens des Verhältnisses der Menge an spezifischer Bindungssubstanz zur Menge des zu bestimmenden Proteins (vgl. WO 92/12426 A1 S. 21 Anspr. 1 und 2 sowie S. 3 le. Abs. „In the method according to the invention, the ratio of the amount of the specific binding substance to the amount of the protein to be determined is so adjusted that...“). Der Beklagten ist aber insofern beizutreten, als eine demgegenüber etwas breitere Offenbarung aus der Textstelle der Beschreibung „...Therefore, the test can be so designed that other sources of IGFBP-1 than amniotic fluid cannot cause false positive results in the test conditions used.“ (vgl. WO 92/12426 A1 S. 10 Z. 5 bis 7) zu entnehmen und daraus die erteilte Fassung ohne weiteres herzuleiten ist.

Im Übrigen sind für den diagnostisch und damit biochemisch analytisch tätigen Fachmann, der hier ein mit der Entwicklung von diagnostischen Tests befasster und vertrauter Biochemiker, Chemiker oder Mediziner mit einem Ausbildungsschwerpunkt in klinischer Chemie ist, sowohl die angegriffenen merkmalsgemäßen Maßgaben als auch die zu deren Offenbarungsnachweis herangezogenen Stellen der Beschreibung ohnehin selbstverständlich. Denn es handelt sich dabei um übliche Arbeitsweisen zur Durchführung eines Immuntests, z. B. um die Abstimmung bzw. Anpassung der Konzentrationen von Reagenz und Probe sowie um die Berücksichtigung von Schwellenwerten und von Nebenreaktionen, und damit um routinemäßig wiederkehrende Tätigkeiten, die zum Basiswissen eines Fachmanns gehören, sodass diesbezügliche Ausführungen in der Beschreibung entbehrlich sind, ohne dadurch die Offenbarung der eigentlichen Lehre der Erfindung in Frage zu stellen.

Entsprechendes gilt für das Merkmal C eines Testkits gemäß Patentanspruch 8.

2. Was den Angriff der Klägerin auf die Ausführbarkeit der in den Patentansprüchen formulierten Lehre anbelangt (vgl. Schrifts. v. 21. Juli 2005 S. 8 bis 10 Punkte VI und VII), so vermag das diesbezügliche Vorbringen nicht zu überzeugen. Denn die Beispiele 1 bis 3 des Streitpatents belegen die Ausführbarkeit des beanspruchten diagnostischen Verfahrens mittels Anti-IGFBP-1-Antikörpern als IGFBP-1 bindendem spezifischen Reagenz, einem Markerenzym sowie einer gegebenenfalls zu verdünnenden und damit an geeignete Testbedingungen anzupassenden Probe aus Amnionflüssigkeit, wobei die Testbedingungen derart einzustellen sind, dass keine Sättigung eintritt und dass solche Messergebnisse diskriminiert werden, die sich bei IGFBP-1-Konzentrationen einstellen, wie sie in anderen Körperflüssigkeiten als Amnionflüssigkeit, beispielsweise im Serum, vorkommen und die weit unter denjenigen bei hoher Verdünnung in Amnionflüssigkeit gemessenen Werten liegen (vgl. DE 691 28 428 T2 S. 15 Tabelle). Damit sind jedenfalls die Erfordernisse gemäß der „Taxol“-Entscheidung (BGH GRUR 2001, 813) erfüllt, wonach für die Ausführbarkeit bereits ein (einziger) zum Ziel führender offenbarter Weg genügt. Die Ausführbarkeit über den gesamten durch den Anspruchswortlaut definierten Bereich, wie von der Klägerin bemängelt, ist deshalb ebenso wenig zu fordern wie die Aufnahme von Merkmalen betreffend übliche Arbeitsweisen zum Nachweis der Bindungsreaktion zwischen Reagenz und Probe.

3. Soweit die Klägerin die Neuheit des Gegenstandes des Streitpatents gegenüber der Lehre der Druckschrift E1 in Abrede gestellt hat (vgl. Schrifts. v. 21. Juli 2005 S. 13 Abs. 5 bis S. 17 Abs. 1), kann eine Entscheidung darüber dahinstehen, da es für den Fachmann unter Berücksichtigung der Aufgabe und in Kenntnis des Inhalts der Druckschriften E7 und E1 jedenfalls keines erfinderischen Zutuns bedarf, um zu einem diagnostischen Verfahren oder zu einem Testkit mit den Merkmalen gemäß Patentansprüchen 1 bis 13 des Streitpatents zu gelangen.

a) Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist von der Aufgabe des Streitpatents auszugehen, die darin bestehen soll, ein neues und verbessertes Verfahren zum Nachweis der Ruptur von fötalen Membranen bereitzustellen, wobei das Verfahren für die zu messende Substanz unabhängig von individuellen Variationen bei den Patientinnen spezifisch ist, weiterhin die Bereitstellung eines Verfahrens, das rasch und einfach durchgeführt werden kann, während die Patientin wartet, und schließlich die Entwicklung eines Testkits, der sich für eine solche Diagnose eignet, wobei der Kit die Mittel zur Durchführung eines einfachen und raschen Diagnoseverfahrens enthält (vgl. DE 691 28 428 T2 S. 2 vorle. Abs. bis S. 3 Abs. 1).

Die Lösung dieser Aufgabe mit einem diagnostischen Verfahren gemäß Patentanspruch 1 mit den Merkmalen 1 bis 5 gemäß vorstehender Merkmalsanalyse, wobei es sich bei dem zu bestimmenden Protein um das „Insulin-like Growth Factor Binding Protein“ (IGFBP-1) handelt, war für den Fachmann ausgehend von der Druckschrift E7 naheliegend.

Unter dem Gesichtspunkt der zugrunde liegenden Aufgabe ist die gegenüber dem Streitpatent vorveröffentlichte Druckschrift E7 (die im Verletzungsverfahren 4a O 331/03 (vgl. E6) noch nicht berücksichtigt worden war) schon deshalb als Ausgangspunkt zu erachten, weil darin eine zeitsparende Möglichkeit zur Diagnose des vorzeitigen Blasensprungs mittels monoklonaler Antikörper und damit ebenso wie gemäß der bevorzugten Ausführungsform des Streitpatents mittels eines Immuntests beschrieben ist.

b) Die Druckschrift E7 betrifft einen rasch durchführbaren Farbtest zur Feststellung eines vorzeitigen Blasensprungs mittels monoklonaler, für alpha-Fetoprotein (AFP) spezifischer Antikörper, wobei als Probe Vaginalsekret bzw. die im Vaginalsekret gegebenenfalls vorhandene Amnionflüssigkeit untersucht wurde (vgl. E7 Titel i. V. m. S. 163 li. Sp. Abs. 2 bis re. Sp. Abs. 1; S. 164 li. Sp. Abs. 4 und 5), und damit ein diagnostisches Verfahren mit den Merkmalen 1, 2 und 2.1 gemäß vorstehender Merkmalsanalyse. Dabei wird die Konzentration der beteiligten Reagenzien so gewählt, dass eine Farbreaktion erst dann eintreten und damit ein vor-

zeitiger Blasensprung nur dann diagnostiziert werden kann, wenn die Konzentration von AFP einen gewissen Schwellenwert übersteigt, sodass eine positive Reaktion aufgrund anderer Bestandteile des zu untersuchenden biologischen Materials, z. B. durch vorhandenes Blut oder anderer Körperflüssigkeiten, diskriminiert wird (vgl. E7 S. 164 li. Sp. vollst. Abs. 3 sowie S. 165 li. Sp. vollst. Abs. 4). Aus der E7 ist somit auch eine Vorgehensweise entsprechend dem Merkmal 5 zu entnehmen.

Dem Einfluss solcher Störfaktoren Rechnung tragend und zur Vermeidung des Messens sogenannter „Hausnummern“ wird ein analytisch erfahrener Fachmann eine derartige Vorgehensweise ohnehin routinemäßig zu berücksichtigen haben, sodass sich deren druckschriftliche Abhandlung, wie in der E7 geschehen, eigentlich erübrigt.

Die streitpatentgemäße Lehre unterscheidet sich demnach von der Lehre der E7 bezüglich der Merkmale 3, 3.1 sowie 4 lediglich in der Wahl von IGFBP-1 als dem in einer Probe von Vaginalsekret anstelle von AFP zu bestimmenden Protein, wobei gemäß dem Streitpatent - in Analogie zu der in E7 mit AFP als Zielprotein beschriebenen Arbeitsweise - das „Insulin-like Growth Factor Binding Protein“ (IGFBP-1) anhand der Reaktion mit einer IGFBP-1 spezifischen Bindungssubstanz bestimmt wird.

In einer solchen gegenüber der Druckschrift E7 lediglich durch die Wahl von IGFBP-1 anstelle von AFP geänderten Arbeitsweise ist indessen kein erfindarisches Zutun zu erkennen, weil dem Fachmann bereits vor dem Prioritätstag bekannt gewesen war, dass IGFBP-1 in sehr viel höheren Konzentrationen in Amnionflüssigkeit als in anderen Körperflüssigkeiten vorkommt (vgl. E1). Denn in der Druckschrift E1, die einen Radioimmuntest zur Bestimmung von Plazentaprotein 12 (PP12) in verschiedenen Körperflüssigkeiten von gesunden Erwachsenen während der Schwangerschaft sowie bei Patienten mit Trophoblasten-Krankheit beschreibt, wird insbesondere herausgestellt, dass die Konzentration des mit IGFBP-1 identischen Plazentaproteins PP12 in Amnionflüssigkeit um den Faktor 100 bis 1000 höher ist als im Serum während der Schwangerschaft sowie un-

mittelbar vor der Geburt oder auch im Nabelschnurblut (vgl. E1 Tab. I i. V. m. Fig. 2 sowie S. 462 re. Sp. Abs. 2 und 3).

Unter Berücksichtigung der Aufgabenstellung wird der Fachmann ausgehend von der Lehre der Druckschrift E7 bei seiner Suche nach einer anderen Substanz, deren Bestimmung in Amnionflüssigkeit eine rasche und sichere Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft ermöglichen könnte, zwangsläufig auf die Druckschrift E1 stoßen. Eine besondere Anregung zur Verwendung von IGFBP-1 als diagnostischem Marker zur Feststellung eines vorzeitigen Blasensprungs ergibt sich für den Fachmann aus der E1 bereits unmittelbar wegen der gegenüber Serum drastisch erhöhten Konzentration von IGFBP-1 in Amnionflüssigkeit, und weiterhin auch dadurch, dass in dieser Druckschrift auf die besondere Eignung der Messwerte von PP12 bzw. IGFBP-1 bei einem anormalem Verlauf der Schwangerschaft, der, wie ihm bekannt ist, in den meisten Fällen mit einer vorzeitigen Ruptur fötaler Membranen einhergeht, ausdrücklich hingewiesen wird (vgl. E1 S. 460 Zusammenfassung, 1e. Satz). Seinen Blick wird der Fachmann aber auch schon deshalb nicht von PP12 bzw. IGFBP-1 als Markersubstanz abwenden können, weil die Empfindlichkeit und damit die Störanfälligkeit eines entsprechenden Tests, beispielsweise durch die Anwesenheit von Blut in Vaginalproben, gerade wegen der gegenüber anderen Körperflüssigkeiten wie Blut etwa 100 bis 1000-fach höheren Konzentration in Amnionflüssigkeit und der damit einhergehenden hohen Verdünnbarkeit deutlich geringer ist.

Patentspruch 1 hat somit wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit keinen Bestand. Gleiches gilt für einen diagnostischen Testkit gemäß Patentanspruch 8, der gegenüber dem diagnostischen Verfahren gemäß Patentanspruch 1 keine zusätzlichen Merkmale aufweist.

c) Dem Einwand der Beklagten, der Fachmann hätte die Druckschrift E1 schon deshalb nicht in Betracht gezogen, weil diese ausweislich ihres Titels auf die Bestimmung von Plazentaprotein PP12 bei „trophoblastic disease“ und damit zur

Feststellung einer gegenüber der vorzeitigen Ruptur fötaler Membranen gänzlich anderen Schwangerschaftskomplikation abstelle, kann der Senat schon deshalb nicht beitreten, weil bereits aus der Zusammenfassung hervorgeht, dass PP12 gerade kein geeigneter Marker für „trophoblastic disease“ sei (vgl. E1 S. 460 Zusammenfassung, vorle. Satz). Darüber hinaus wird er gleich im daran anschließenden Satz und damit bereits in der Zusammenfassung auf die Bedeutung der Bestimmung von PP12 Werten bei anormaler Schwangerschaft gegenüber den PP12 Werten bei normaler Schwangerschaft hingewiesen, was ihn im Hinblick auf die im Fokus dieser Arbeit stehende Erkenntnis einer gegenüber Serum drastisch erhöhten PP12-Konzentration in Amnionflüssigkeit unmittelbar auf die diagnostische Relevanz bei Ruptur fötaler Membranen bzw. bei vorzeitigem Blasensprung aufmerksam macht.

Der weitere Einwand, dass die Druckschrift E1 mangels eines spezifischen Hinweises nicht die Untersuchung einer Probe von Vaginalsekret beschreibe, führt zu keiner anderen Bewertung. Denn wo sonst lässt sich das Austreten von Amnionflüssigkeit und damit ein vorzeitiger Blasensprung bzw. eine vorzeitige Ruptur fötaler Membranen mittelbar und am schnellsten feststellen, wenn nicht in einer Probe von Vaginalsekret. Im Übrigen ist eine solche Vorgehensweise bereits aus der E7 zu entnehmen (vgl. E7 z. B. S. 164 li. Sp. vollst. Abs. 3 Satz 1).

Auch das Vorbringen der Beklagten, von dem Auffinden des Plazentaproteins PP12 bzw. von IGFBP-1 im Jahr 1980 bis zum Prioritätstag des Streitpatents sei eine beträchtliche Zeit vergangen, und insbesondere das Problem mangelnder Stabilität, hierzu verweist die Beklagte auf E2 S. 333 le. Abs bis S 334 Abs. 1, sowie die unbekannte Selektivität habe den Fachmann davon abgehalten, PP12 bzw. IGFBP-1 als Markerprotein in Erwägung zu ziehen, greift nicht.

Die Stabilität von PP12 bzw. von IGFBP-1 ist jedenfalls derart ausreichend, dass dessen Konzentration in Amnionflüssigkeit von Patientinnen gemäß E1 offenbar problemlos bestimmt werden kann. Zudem ist dieses Protein im Handel erhältlich, wobei es ohne weiteres aus einem löslichen Plazentaextrakt gereinigt werden kann (vgl. E1 S. 461 re. Sp. Abs. 2 Z. 1; E2 S. 326 Abs. 2 Z. 1 bis 3). Schließlich

bezieht sich die Textstelle der E2 (vgl. E2 S. 333 le. Abs bis S. 334 Abs. 1), auf die die Beklagte ihre Ausführungen zur mangelnden Stabilität des weiteren gestützt hat, auf gereinigtes IGFBP-1 bzw. PP12 im konventionellen Radioimmunassay in iodierter Form bei längerer Lagerung und damit auf Bedingungen, die bei der Bestimmung aus Amnionflüssigkeit mittels monoklonaler Antikörper jedenfalls nicht auftreten.

Aus dem vorgebrachten Stand der Technik geht nach Ansicht des Senats auch nichts hervor, was gegen eine für einen diagnostischen Test ausreichende Selektivität von PP12 bzw. von IGFBP-1 spricht. Aber selbst wenn, wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung vorgetragen hat, mögliche Störfaktoren bei der Durchführung eines solchen Tests mit Vaginalsekret und damit in einer Körperflüssigkeit unterschiedlichster Zusammensetzung als Probe noch nicht bekannt sind, weil die Bestimmungen gemäß E1 nur an Amnionflüssigkeit selbst, aber nicht an Vaginalsekret vorgenommen wurden, wird ein Fachmann seinen Blick nicht von der E1 und damit von PP12 bzw. von IGFBP-1 als geeigneter Markersubstanz abwenden können, und zwar einzig und allein schon wegen der augenfälligen Konzentrationsunterschiede zwischen Amnionflüssigkeit und Serum. Diese Konzentrationsunterschiede sind, für einen Fachmann ohne weiteres erkennbar, in erster Linie ausschlaggebend für die Eignung als diagnostischer Marker. Potentielle Schwierigkeiten wie unerwünschte Kreuzreaktionen werden den Fachmann nicht davon abhalten können, den ansonsten bereits in der E1 vorbeschriebenen Test auch auf Vaginalsekret anzuwenden.

Desweiteren ist in den etwa zehn Jahren, die zwischen der erstmaligen Beschreibung von PP12 bzw. IGFBP-1 und der Priorität des Streitpatents vergehen mussten (vgl. E1 S. 460 li. Sp. Abs. 1 i. V. m. Literaturstelle 1), nicht eine derart lange Zeitspanne und damit auch kein Zeitfaktor als Anzeichen für erfinderische Tätigkeit zu erkennen, der ein Außerachtlassen rein sachlicher Erwägungen bei der Bewertung der erfinderischen Tätigkeit rechtfertigen könnte. Gerade die E1 selbst ist Beleg dafür, dass bereits innerhalb von etwa zwei Jahren nach Entdeckung von PP12 bzw. IGFBP-1 ein ausreichend spezifischer Test zur Verfügung gestanden hat, der nicht nur dessen Bestimmung in verschiedenen Körperflüssigkeiten unter rein wissenschaftlichen Gesichtspunkten ermöglicht hat, sondern der ausweislich

der Ausführungen in der Zusammenfassung bereits auch als Basis für eine Bestimmung bei anormaler Schwangerschaft und damit in der Praxis in Erwägung gezogen wurde. Dass nach der E1 weitere acht Jahre bis zur prioritätsbegründenden Anmeldung des Streitpatents vergangen sind, mag auf andere Ursachen zurückzuführen sein und vermag jedenfalls die Patentfähigkeit nicht zu begründen.

d) Nicht bestandsfähig ist auch ein Verfahren bzw. ein betreffender diagnostischer Testkit, das bzw. der durch Merkmale der Unteransprüche 2 bis 7 bzw. 9 bis 13 gekennzeichnet ist.

So ergeben sich die Möglichkeit einer Bestimmung mittels insbesondere monoklonaler Antikörper einschließlich bei diagnostischen Tests auf immunologischer Basis üblicher Markierungssubstanzen, z. B. Farb- oder Radioaktivmarker, und damit die Merkmale der Unteransprüche 2 bis 4 sowohl bereits aus der E7 (vgl. Titel i. V. m. S. 164 li. Sp. insbes. Abs. 2 le. Satz und Abs. 4 drittle. Satz) als auch aus der E1 (vgl. Titel i. V. m. S. 461 re. Sp. Abs. 2 bis S. 462 li. Sp. Abs. 2). Verdünnungsmaßnahmen und Überlegungen zur Testempfindlichkeit gemäß den Unteransprüche 5 bis 7 sind für einen Fachmann ohnehin selbstverständlich. Sie ergeben sich darüber hinaus auch unmittelbar aus der E7 bzw. der E1 (vgl. E7 S. 165 li. Sp. Abs. 5; vgl. E1 S. 462 li. Sp. Abs. 1). Gleiches gilt für die entsprechenden Merkmale der Unteransprüche 9 bis 12.

Was den Einsatz trägergebundener Reagenzien anbelangt, so erschließt sich dem Fachmann eine solche Möglichkeit ebenfalls bereits unmittelbar aus der E7 (vgl. E7 S. 164 li. Sp. vollst. Abs. 1 „... a polystyrene dipstick coated with purified AFP-specific monoclonal antibody...“).

4. Bei dieser Sachlage brauchte auf weitere, von der Klägerin eingeführte Druckschriften nicht eingegangen zu werden.

Den von der Beklagten herangezogenen Druckschriften ist nichts zu entnehmen, was den Senat hätte zu einer anderen Entscheidung gelangen lassen können.

Dahinstehen konnte auch die in der mündlichen Verhandlung erörterte Frage, ob und gegebenenfalls inwieweit nicht auch der Inhalt der von der Beklagten eingeführten Druckschrift E11, die bereits im Prüfungsverfahren vor dem Europäischen

Patentamt berücksichtigt und in dem Urteil 4a O 331/03 des Landgerichts Düsseldorf abgehandelt worden ist (vgl. E6 S. 25 Abs. 2 ff.), der Patentfähigkeit des Gegenstands des Streitpatents wegen der Ausführungen zu PAMG-1 (vgl. E11 S. 2 le. Abs. i. V. m. S. 4 Abs. 2, S. 9 Abs. 2 bis S. 10 Abs. 2, insbes. S. 10 Abs. 2 Z. 7 bis 9, sowie Anspr. 6 i. V. m. Anspr. 9 und 14) in Verbindung mit E12 (vgl. insbes. S. 130 Table I unten rechts) entgegensteht.

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