



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
06. Dezember 2022

3 Ni 14/21 (EP)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 2 256 132
(DE 60 2004 046 929)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 6. Dezember 2022 durch den Vorsitzenden Richter Schramm sowie die Richterinnen Werner M. A., Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, Dipl.-Chem. Dr. Wagner und Dr.-Ing. Philipps

f ü r R e c h t e r k a n n t :

- I. Die Klage wird abgewiesen.
- II. Die Klägerin trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des aufgrund der internationalen Anmeldung WO 2004/099253 A1 vom 12. Mai 2004 unter Inanspruchnahme der Priorität aus der Anmeldung EP 03010591 vom 12. Mai 2003 auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilten europäischen Patents 2 256 132 (Streitpatent) mit der Bezeichnung

„Method of detecting proBNP with a monoclonal antibody“

(in Deutsch laut Streitpatentschrift: „Verfahren zum Nachweis von proBNP mit einem monoklonalen Antikörper“).

Das Streitpatent wird beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen DE 60 2004 046 929.7 geführt. Es ist in Kraft und umfasst in der erteilten Fassung sieben Patentansprüche, die die Klägerin mit ihrer Nichtigkeitsklage vom 16. Juli 2021 im Umfang der Ansprüche 1, 2, 4, 6 und 7 angreift.

Das Streitpatent betrifft monoklonale Antikörper, die spezifisch an eine als natives proBNP bezeichnete Subpopulation binden (Patentanspruch 1). Des Weiteren umfasst das Streitpatent ein in vitro-Verfahren zur spezifischen Detektion von nativem proBNP (Patentansprüche 2 und 4), ein in vitro-Verfahren zur Differenzierung der NYHA Stadien 0 und I gegenüber den Stadien II bis IV (Patentanspruch 6) sowie ein Kit für den Nachweis von nativem proBNP (Patentanspruch 7), wobei das zentrale Merkmal sowohl der Verfahren als auch des Kits nach wie vor die patentgemäßen monoklonalen Antikörper sind (vgl. Streitpatent, Abs. [0001]).

Zum technischen Hintergrund erläutert das Streitpatent, dass ein Herzversagen mit einer schwachen Pumpfunktion des Herzens einhergeht, wobei die Gründe für ein Herzversagen in der Fachwelt als sehr komplex erachtet werden. Nach der New York Heart Association (NYHA) wird das Herzversagen in vier verschiedene NYHA-Klassen eingeteilt. Für eine entsprechende Klassifizierung sowie für eine frühzeitige Diagnose des Herzversagens werden laut Streitpatent in der Literatur verschiedene Moleküle im Serum, wie ANP, CNP oder BNP, als Marker diskutiert. ANP und proANP wären hierfür zwar geeignete Marker. In der Praxis erweisen sie sich jedoch als nicht stabil bzw. besitzen eine zu kurze Halbwertszeit im Blut, was sie für eine routinemäßige Diagnostik ungeeignet macht. Ein häufig zitierter und vielversprechender Marker ist gemäß den Angaben im Streitpatent das BNP, das „*brain natriuretic peptide*“. Hierbei handelt es sich um ein aus dem Herzen stammendes Hormon, das strukturell und funktionell dem ANP ähnelt. Menschliches BNP besteht aus 32 Aminosäuren, wird hauptsächlich von der Herzkammer sekretiert und zirkuliert im menschlichen Blutplasma. Aufgrund seiner physiologischen Funktion als Hormon wird es ebenfalls sehr schnell abgebaut. Seine Verwendung als diagnostischer Marker erfordert daher eine vorsichtige und spezielle Probenentnahme sowie Probenverarbeitung. Das Vorläufermolekül von BNP, das proBNP, besteht aus 108 Aminosäuren. Es wird in das zuvor genannte, die C-terminalen 32 Aminosäuren (77-108) umfassende BNP und in das N-terminale

proBNP (NT-proBNP) aufgespalten, welches die N-terminalen Aminosäuren 1 bis 76 aufweist. BNP, N-terminal proBNP und andere Abbauprodukte zirkulieren im Blut. Ob auch das vollständige Vorläufermolekül proBNP mit 108 Aminosäuren im Blutplasma zirkuliert, ist den Angaben im Streitpatent zufolge noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur wird das N-terminale proBNP (1-76) jedenfalls als ein geeigneter Marker für die Diagnostik des Herzversagens erachtet. Abschließend verweist das Streitpatent auf mehrere im Stand der Technik bekannte Assays und Verfahren, in denen NT-proBNP als diagnostischer Marker mittels Antikörpern nachgewiesen wird (vgl. Streitpatent, Abs. [0002 bis 0019]).

Vor diesem Hintergrund stellt sich das Streitpatent die Aufgabe einen im Vergleich zum Stand der Technik noch spezifischeren Assay zur Messung des N-terminalen proBNP, und/oder eines klinisch relevanten Fragments davon, oder einer Subpopulation von NT-proBNP vor dem Hintergrund einer besseren Diagnose des Herzversagens zu entwickeln (vgl. Streitpatent, Abs. [0021]).

Der erteilte Patentanspruch 1 lautet in der maßgeblichen Verfahrenssprache Englisch wie folgt:

- „1. An antibody specifically binding to native proBNP, wherein said antibody specifically binding to native proBNP is a monoclonal antibody which binds to synthetic peptides consisting of the amino acids 39 to 46, 40 to 47, 41 to 48 and 42 to 49, respectively, of NT-proBNP and in terms of the values for proBNP as determined in patient samples using said antibody correlates with an r-value of at least $r=0.95$ or above to the values for proBNP as determined in said samples using the monoclonal antibody MAB 1.21.3 produced by the hybridoma cell line deposited under DSM ACC2650 with the DSMZ and wherein said r-value is determined by linear regression analysis.“

In deutscher Übersetzung hat der erteilte Patentanspruch 1 folgenden Wortlaut:

- „1. Antikörper, der spezifisch an natives proBNP bindet, wobei es sich bei dem Antikörper, der spezifisch an natives proBNP bindet, um einen monoklonalen Antikörper handelt, der an synthetische Peptide beste-

hend aus den Aminosäuren 39 bis 46, 40 bis 47, 41 bis 48 bzw. 42 bis 49 des NT-proBNP bindet und bezüglich der in Patientenproben unter Verwendung dieses Antikörpers bestimmten proBNP-Werte mit einem r-Wert von $r=0,95$ oder oberhalb mit den in den Proben unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers MAB 1.21.3, der von der unter DSM ACC2650 bei der DSMZ hinterlegten Hybridomzelllinie produziert wird bestimmten proBNP-Werten korreliert, und wobei der r-Wert mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt wird.“

Wegen des Wortlauts der erteilten, auf den Patentanspruch 1 unmittelbar oder mittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2, 4, 6 und 7 wird auf das Streitpatent verwiesen.

Die Klägerin ist der Ansicht, das Streitpatent sei für nichtig zu erklären, da der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 unzulässig erweitert, nicht ausführbar und wegen fehlender Neuheit sowie fehlender erfinderischer Tätigkeit nicht schutzfähig sei.

Die Klägerin hat zur Stützung ihres Vortrags im Wesentlichen folgende Druckschriften herangezogen:

- | | |
|-------|--|
| NiK1 | EP 2 256 132 B1 (Streitpatent) |
| NiK3 | WO 2004/099253 A1 (ursprüngliche Anmeldung) |
| NiK4 | EP 03010591 (Prioritätsdokument) |
| NiK5 | WO 00/45176 A2 |
| NiK6 | T. Omland und C. Hall, 2003, Cardiac Markers. Pathology and Laboratory Medicine, Second Edition, Humana Press Inc., Totowa, NJ, Kapitel 26, S. 411 bis 424 |
| NiK6a | Beleg für das Veröffentlichungsdatum von NiK6 |
| NiK6b | Beleg, dass es sich bei NiK6 um ein Kapitel aus einem anerkannten Fachbuch vom 12. Juni 2003 handelt |
| NiK7 | P.O. Collinson et al., 2004, The European Journal of Heart Failure, Vol. 6, S. 365 bis 368 |
| NiK8 | T. Mueller et al., 2003, Clinical Chemistry, Vol. 49, No. 6, S. 976 bis 979 |

- NiK9 Cardiology Scientific Update, Division of Cardiology St. Michael's Hospital, University of Toronto, Canada, Bericht vom 1. Internationalen Symposium über NT-proBNP vom 16. bis 17. Mai 2003 in Lissabon, Portugal, 6 Seiten
- NiK10 DE 103 55 731 A1
- NiK11 C. Prontera et al., Clinica Chimica Acta, 2009, Vol. 400, S. 70 bis 73 (nachveröffentlicht)
- NiK12 EP 1 151 304 B1 (nachveröffentlicht)
- NiK13 P.N. Nelson et al., J. Clin. Pathol: Mol. Pathol., 2000, Vol. 53, S. 111 bis 117
- NiK27 U. Schellenberger et al., Archives of Biochemistry and Biophysics, 2006, Vol. 451, S. 160 bis 166 (nachveröffentlicht)
- NiK28 EP 1 536 232 A2
- NiK30 Entscheidung T 1651/07 vom 02. April 2009 der Beschwerdekammer des EPA

Nach Auffassung der Klägerin sei der Gegenstand des Patentanspruchs 1 schon nicht unmittelbar und eindeutig in der ursprünglichen Anmeldung offenbart. Der Gegenstand von Patentanspruch 1 sei zudem nicht ausführbar. Darüber hinaus nehme das Streitpatent die Priorität vom 12. Mai 2003 nicht wirksam in Anspruch, so dass es sich bei der Entgeghaltung NiK10 um einen für die Beurteilung der Neuheit relevanten Stand der Technik handle. Die monoklonalen Antikörper des erteilten Patentanspruchs 1 würden aber nicht nur durch die Entgeghaltung NiK10 bzw. NiK28, sondern auch durch die Druckschrift NiK5 neuheitsschädlich getroffen. Ausgehend von NiK5 oder dem Dokumenten-Konvolut NiK6 bis NiK9 betreffend den Elecsys® NT-proBNP Assay von Roche lägen die beanspruchten Antikörper unter Berücksichtigung des allgemeinen Fachwissens, wie in NiK13 widergegeben, für den Fachmann zudem nahe. Das Naheliegen der patentgemäßen monoklonalen Antikörper ergebe sich außerdem bei einer kombinierten Betrachtung der Druckschrift NiK5 mit dem Dokumenten-Konvolut NiK6 bis NiK9.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 2 256 132 im Umfang der Ansprüche 1, 2, 4, 6 und 7 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hilfsantrags gemäß Schriftsatz vom 14. Januar 2022 erhält.

Die Beklagte tritt der Argumentation der Klägerin entgegen und hält die Lehre des Patentanspruchs 1 für unmittelbar und eindeutig in der ursprünglichen Anmeldung offenbart und auch für ausführbar. Nach Auffassung der Beklagten seien die beanspruchten Antikörper sowohl gegenüber der Druckschrift NiK5 als auch gegenüber der NiK10 oder NiK28 neu. Der Gegenstand aller angegriffenen unabhängigen Ansprüche basiere zudem auf erfinderischer Tätigkeit. In jedem Fall erweise sich die streitpatentgemäße Lösung in der Fassung des Hilfsantrags gegenüber dem benannten Stand der Technik als neu und erfinderisch. Sie sei im Streitpatent auch ausführbar offenbart. Wegen des Wortlauts des Hilfsantrags wird auf die Akte verwiesen.

Die Klägerin wendet sich nicht gegen das Streitpatent in der Fassung nach Hilfsantrag.

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage ist unbegründet, weil die klägerseitig geltend gemachten Nichtigkeitsgründe gemäß Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1, 2 und 3 IntPatÜG, Art. 138

Abs. 1 Buchst. a), b) und c) EPÜ i.V.m. Art. 52, 54, 56 EPÜ bereits für die von der Beklagten verteidigte erteilte Fassung nicht bestehen.

I.

1. Die Merkmale der im erteilten Patentanspruch 1 beschriebenen monoklonalen Antikörper lassen sich wie folgt gliedern:

1. Antikörper, der spezifisch an natives proBNP bindet,

1.1 wobei es sich bei dem spezifisch an natives proBNP bindenden Antikörper um einen monoklonalen Antikörper handelt,

1.2 der an synthetische Peptide bestehend aus den jeweiligen 8 Aminosäuren

1.2.1 39 bis 46 (Peptid-39),

1.2.2 40 bis 47 (Peptid-40),

1.2.3 41 bis 48 (Peptid-41) und

1.2.4 42 bis 49 (Peptid-42) des NT-proBNP bindet

2. und der in Patientenproben bestimmte proBNP-Werte mit einem r-Wert von $r = 0,95$ oder oberhalb liefert, die mit den in den Proben unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers MAB 1.21.3, der von der unter DSM ACC2650 bei der DSMZ hinterlegten Hybridomzelllinie produziert wird, bestimmten proBNP-Werten korreliert, und der r-Wert mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt wird.

2. Der zuständige Fachmann, bei dem es sich vorliegend um ein Team handelt, dem wissenschaftlich tätige Biochemiker mit fundiertem Wissen im Bereich der Antikörperchemie ebenso angehören wie in der Klinik auf dem Fachgebiet der Kardiologie tätige Mediziner, versteht die folgenden auslegungsbedürftigen Merkmale vor dem Hintergrund des Offenbarungsgehaltes des Streitpatents und unter Einbeziehung seines allgemeinen Fachwissens wie folgt:

2.1 Den Angaben des Streitpatents zufolge steht die im Begriff „natives proBNP“ verwendete Abkürzung „proBNP“ für den N-terminalen Bereich des „brain

natriuretic peptide“, der das vom patentgemäßen monoklonalen Antikörper mit der Bezeichnung MAB 1.21.3 erkannte Epitop enthält (vgl. NiK1, Abs. [0029] und [0030], letzter Satz). Über dieses Epitop wird im Streitpatent berichtet, dass es aus den proBNP-Aminosäuren 42 bis 46 besteht (vgl. NiK1, Abs. [0040]). Der Fachmann erfährt im Streitpatent darüber hinaus, dass das Epitop 42-46 aller Wahrscheinlichkeit nach weder sekundäre Modifikationen noch eine tertiäre Struktur aufweist (vgl. NiK1, Abs. [0041], letzter Satz). Als Bestätigung hierfür wird in der Beschreibung des Streitpatents ausgeführt, dass sich im Falle einer natürlichen Veränderung des Epitops oder durch dessen Einbindung in einen Proteinkomplex die Bindung des MAB 1.21.3 an das Epitop abnimmt oder sogar verloren geht (vgl. NiK1, Abs. [0045]). Daraus ist für den Fachmann ersichtlich, dass das Epitop 42-46 unmodifiziert ist. Denn es ist, wie von der Klägerin zutreffend ausgeführt wurde, bekannt, dass die bei Peptiden und Proteinen üblichen biochemischen Modifikationen dazu führen, dass ein Epitop, wenn es z.B. durch die Zuckermoleküle einer Glykosylierung „verdeckt“ wird, von dem für das Epitop spezifischen monoklonalen Antikörper nicht mehr erkannt wird. Das patentgemäße Wort „nativ“ im Begriff „natives proBNP“ beschreibt daher entgegen dem üblichen Sprachgebrauch unbestritten nicht den natürlichen Ursprung des Peptids, sondern die Tatsache, dass das Peptid keine Modifikationen aufweist. Bekräftigt wird dies durch die Aussage in der Streitpatentschrift, dass diejenigen proBNP-Antigene, die das vom monoklonalen Antikörper MAB 1.21.3 erkannte unmodifizierte Epitop aufweisen, eine sog. „Subpopulation“ aller in einer Patientenprobe vorhandenen proBNP-Antigene repräsentieren. Daraus ergibt sich den vorangegangenen Ausführungen zufolge im Umkehrschluss, dass die übrigen proBNP-Antigene modifiziert, d.h. biochemisch derart verändert sein müssen, dass sie vom monoklonalen Antikörper MAB 1.21.3 nicht erkannt werden (vgl. NiK1, Abs. [0029]). Der Unterscheidung zwischen modifizierten und unmodifizierten proBNP-Antigenen mittels des monoklonalen Antikörpers MAB 1.21.3 schreibt das Streitpatent sogar klinische Relevanz bei der Diagnostik des Herzversagens zu (vgl. NiK1, Abs. [0008] iVm Abs. [0023 und 0037]).

Es besteht demnach Einigkeit darüber, dass der Begriff „natives proBNP“ unmodifizierte Peptide beschreibt, welche die proBNP-Aminosäuren 42 bis 46 enthalten und vom monoklonalen Antikörper MAB 1.2.13 erkannt werden.

2.2 Hinsichtlich des in den Merkmalen 1. und 1.1 verwendeten Begriffs „spezifisch“ vertritt die Klägerin die Auffassung, dass diesem keine gesonderte Bedeutung zukomme, da monoklonale Antikörper nach allgemeinem biochemischen Verständnis stets eine spezifische Bindungseigenschaft aufweisen würden.

Anders als von der Klägerin angenommen, kann der im Zusammenhang mit der patentgemäßen Lehre verwendete Begriff „spezifisch“ jedoch nicht isoliert betrachtet werden, sondern ist im Kontext mit der im Streitpatent offenbarten technischen Lehre zu interpretieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Begriff im erteilten Patentanspruch 1 sowie in der Beschreibung des Streitpatents durch die nachfolgenden Merkmale 1.2 bis 1.2.4 und Merkmal 2. weiter präzisiert wird. Demnach gilt ein patentgemäßer monoklonaler Antikörper nur dann als „spezifisch“, wenn er zum einen an jedes in den Merkmalen 1.2.1 bis 1.2.4 genannte synthetische, aus jeweils acht Aminosäuren bestehende Peptid bindet, von denen jedes Peptid das gemeinsame Kernepitop aus den Aminosäuren 42-46 des nativen (unmodifizierten) proBNP-Moleküls trägt (vgl. NiK1, Abs. [0040]). Das Erfordernis einer Bindung an jedes der vier Peptide wird sowohl in der Beschreibung des Streitpatents als auch im Patentanspruch 1 durch die bei der Aufzählung der vier Peptide verwendete „and“-Verknüpfung festgelegt (vgl. NiK1, Abs. [0031]). Zum anderen muss ein patentgemäßer monoklonaler Antikörper nach Merkmal 2. zugleich in der Lage sein, in einer Patientenprobe, die neben einer Vielzahl von biochemischen Molekülen ein Gemisch aus nativem (unmodifiziertem) und modifiziertem proBNP enthält, ausschließlich an natives (unmodifiziertes) proBNP zu binden, um die bereits zuvor unter Punkt 1.2.1 angesprochene, für die klinische Diagnostik des Herzversagens relevante „proBNP-Subpopulation“ detektieren zu können (vgl. NiK1, Abs. [0117] mit Tabelle 1). Ohne Bedeutung ist für die patentgemäße „Spezifität“ dabei die exakte Länge des vom monoklonalen Antikörper erkannten Epitops. So wird in der Beschreibung des Streitpatents angegeben, dass native (unmodifizierte) proBNB-Fragmente, die von den patentgemäßen monoklonalen Antikörpern er-

kannt werden, nicht alle die gleiche Länge aufweisen müssen (vgl. NiK1, Abs. [0030], erster und zweiter Satz). Auch beim Ausmaß der Reaktivität mit dem Epitop gesteht das Streitpatent Variationen zu, so lange mit dem jeweiligen monoklonalen Antikörper die klinisch bedeutsame „Subpopulation“ aus nativem (unmodifiziertem) proBNP nachweisbar ist (vgl. NiK1, Abs. [0047], erster und zweiter Satz). Aufgrund dessen ist der erteilte Patentanspruch 1 auch nicht auf einen einzigen monoklonalen Antikörper ausgerichtet, sondern auf ein Kollektiv an monoklonalen Antikörpern, die jedoch alle die in den Merkmalen 1. bis 1.2.4 und Merkmal 2. definierte Spezifität aufweisen.

Die von der Klägerin vorgetragene Argumente, dass die Spezifität der patentgemäßen Antikörper entsprechend Figur 1 des Streitpatents Schwankungen unterliege und, dass das von ihnen erkannte Epitop nicht auf die Aminosäuren 42-46 beschränkt sei, da das Streitpatent z.B. im Absatz [0090] das Epitop anhand der SEQ ID NO. 11 definiere, welche die Aminosäuren 41 bis 46 umfasse, liefern infolgedessen keine Veranlassung dazu, die vorangegangene Bedeutung des patentgemäßen Begriffs „spezifisch“ abzuändern, da die von der Klägerin angesprochenen Variationsmöglichkeiten Teil der patentgemäßen Lehre sind.

2.3 Hinzu kommt, dass die Spezifität der patentgemäßen monoklonalen Antikörper entgegen der von der Klägerin vertretenen Auffassung durch den in Merkmal 2. genannten r-Wert eine zusätzliche Definition erfährt. Merkmal 2. erfordert es, dass der proBNP-Wert, d.h. die mit einem patentgemäßen Antikörper detektierte Menge an proBNP in einer Patientenprobe, mit demjenigen proBNP-Wert korrelieren muss, der in der gleichen Patientenprobe mit dem MAB 1.21.3 als Referenzantikörper gemessen wird, wobei das Maß der Korrelation im Merkmal 2. mit einem r-Wert von 0,95 oder größer festgelegt wird (vgl. NiK1, Abs. [0033] und Abs. [0113 bis 0117]).

Ergänzend hierzu finden sich in den Absätzen [0033 und 0117] des Streitpatents Angaben zum Typ der Regressionsanalyse, die zur Ermittlung des r-Werts heranzuziehen ist und die Figuren 2a bis 2c bieten eine Übersicht über die dabei für ein bestimmtes Gerät zu wählenden Parameter. In den Figuren 3 und 4 ist dann die

Ermittlung des r-Werts beispielhaft für zwei monoklonale Antikörper graphisch dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass in 20 Patientenproben die Menge an nativem proBNP mit einem monoklonalen Antikörper bestimmt worden ist und diese Werte (y-Achse) in Relation zu den mit dem MAB 1.21.3 gemessenen Werten (x-Achse) aufgetragen wurden (vgl. NiK1, Abs. [0080] iVm Fig. 3, MAB 18.4.34, Epitop 27-31 und Fig.4, MAB 18.29.23, Epitop 64-76). Mit dem r-Wert lässt sich somit feststellen, ob ein für natives proBNP spezifischer monoklonaler Antikörper die gleiche Spezifität aufweist wie der MAB 1.21.3 oder davon abweicht. Die in den Figuren 3 und 4 verwendeten monoklonalen Antikörper weichen mit einem r-Wert von 0,72 (Figur 3) bzw. 0,70 (Figur 4) demzufolge von der Spezifität des MAB 1.21.3 deutlich ab, da sie zwar das vollständige Vorläuferprotein „total proBNP“ erkennen, nicht aber die „proBNP-Subpopulation“, die das vom MAB 1.21.3 erkannte Epitop mit den unmodifizierten Aminosäuren 42-46 trägt (vgl. NiK1, Abs. [0117], Tabelle 1). Dies belegt, dass der r-Wert eine Differenzierung von Antikörpern ermöglicht. Angaben dazu, wie der hierfür erforderliche Referenzantikörper MAB 1.21.3 erhalten werden kann, sind im Streitpatent ebenfalls ausreichend vorhanden (vgl. NiK1, S.11, Beispiel 4 iVm Abs. [0038]).

Außerdem handelt es sich bei der linearen Regressionsanalyse um eine fachübliche statistische Methode zur Auswertung medizinischer Daten, die bereits vor dem für das Streitpatent relevanten Zeitpunkt angewendet worden ist. Als Beleg hierfür wird auf das vorliegend zitierte Dokument NiK8 sowie gutachtlich auf die NiK10 hingewiesen (vgl. NiK8, S. 978, li. Sp., zweiter Abs. iVm Fig. 1A; NiK10, Abs. [0035] iVm Fig. 2, 3 und 5). In Anbetracht dessen kann weder davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem im erteilten Patentanspruch 1 angegebenen r-Wert um einen fachunüblichen Parameter handelt noch, dass es dem Fachmann in Kenntnis der patentgemäßen Lehre unmöglich war, diesen zu bestimmen. Denn wie die Klägerin selbst gezeigt hat, ist es anhand der im Merkmal 2. angegebenen Hinterlegungsnummer DSM ACC2650 möglich von der DSMZ diejenigen Hybridomzellen zu erhalten, über welche der Fachmann den für die Bestimmung des r-Werts maßgeblichen Referenzantikörper MAB 1.21.3 in die Hand bekommen

kann. Nachdem bei der Auslegung von patentgemäßen Begriffen, wie dem r-Wert, alle zuvor genannten Informationen des Streitpatents zu berücksichtigen sind, geht das Argument der Klägerin, der Referenzantikörper MAB 1.21.3 sei im Stand der Technik nicht bekannt gewesen, so dass der Fachmann den r-Wert schon aus diesem Grund nicht habe bestimmen können, somit ins Leere.

Aus der Sicht der Klägerin spreche gegen eine technische Bedeutung des im Merkmal 2. genannten r-Werts ferner die Tatsache, dass er eine zu große Unschärfe aufgrund unterschiedlicher Messverfahren und einer zu geringen, im Streitpatent untersuchten Probenzahl aufweise.

Dieses Argument vermag nicht zu überzeugen. Denn dem Fachmann ist bekannt, dass statistische Daten mit einer gewissen Unschärfe behaftet sind. Im vorliegenden Fall kennt der Fachmann jedoch die Art der anzuwendenden Regressionsanalyse (lineare Regression vom Typ $y = ax + b$) und er erfährt aus dem Streitpatent, dass für eine solche Analyse das Biacore® 3000 System zu verwenden ist (vgl. NiK1, Abs. [0033, 0047 und 0080] iVm Fig. 2a bis 2c). Außerdem ist ihm bekannt, dass für den Erhalt der Daten des Streitpatents zwischen 15 und 25 Proben untersucht worden sind (vgl. NiK1, Abs. [0033] und Abs. [0080] bzgl. Figuren 3 bis 7)).

In Kenntnis dessen kann der Fachmann daher abschätzen, wie sich der r-Wert z.B. bei einer Erhöhung oder Verringerung der Probenzahl oder bei der Verwendung eines anderen Rechenprogramms verändert. Aufgrund dieser Kalkulierbarkeit der mit dem r-Wert verbundenen Unschärfe kann diesem Parameter seine Aussagekraft folglich nicht abgesprochen werden.

Die Klägerin hat den r-Wert auch deshalb als obsolet erachtet, weil die Merkmale 1.2 bis 1.2.4, welche das Kernepitop mit den Aminosäuren 42 bis 46 des nativen proBNP stofflich definierten und damit sehr viel enger gefasst seien als der mit Schwankungen behaftete r-Wert.

Auch diese Auffassung teilt der Senat nicht. Wie bereits zuvor ausgeführt, legen die Merkmale 1.2 bis 1.2.4 zwar das Kernepitop, d.h. den Abschnitt auf dem nativen (unmodifizierten) proBNP-Antigen fest, den die patentgemäßen monoklonalen Antikörper erkennen. Dieses Kernepitop kann allerdings die ein oder andere zusätzliche Aminosäure aufweisen (Stichwort: Länge des Epitops), was zu geringfügigen Veränderungen in der Bindung des monoklonalen Antikörpers an das Epitop führen kann, worauf zuvor bereits eingegangen worden ist, ohne dadurch jedoch die Spezifität der patentgemäßen monoklonalen Antikörper zum Kernepitop zu beeinträchtigen. Daraus wird deutlich, dass die auf die Aminosäuren des Kernepitops fokussierten Merkmale 1.2 bis 1.2.4 die patentgemäßen monoklonalen Antikörper unter einem anderen Gesichtspunkt charakterisieren als der im Merkmal 2. genannte, auf die Bindung der patentgemäßen monoklonalen Antikörper an das Kernepitop 42-46 ausgerichtete r-Wert. Die Analyse des r-Werts kann daher keinesfalls als überflüssig erachtet werden.

Die Klägerin hat des Weiteren argumentiert, dass jeder monoklonale Antikörper, der die unmodifizierten Aminosäuren 42-46 des nativen proBNP spezifisch erkennt, zwangsläufig den patentgemäßen r-Wert von $\geq 0,95$ erfülle. Diese Aussage kann allerdings nur als reine Behauptung gesehen werden, da die Klägerin einen experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Aussage schuldig geblieben ist. Ein solcher Beweis ist jedoch erforderlich, da sich aus dem Stand der Technik

ergibt, dass z.B. ein für das Epitop mit den proBNP-Aminosäuren 39-50 spezifischer monoklonaler Antikörper zwar eine gute Bindung zu einem synthetischen Peptid mit den proBNP-Aminosäuren 39-50 zeigt, aber so gut wie keine Bindung mit den proBNP-Aminosäuren 39-50 eingeht, wenn diese in einer Patientenprobe vorhanden sind (vgl. NiK5, S. 20, Tabelle 1, letzte Zeile). Das Erfüllen des patentgemäßen r-Werts von $\geq 0,95$ kann aufgrund dessen ohne Gegenbeweis nicht als reine Selbstverständlichkeit gewertet werden.

Schließlich führte die Klägerin zum r-Wert aus, dass in den Figuren des Streitpatents zwar der r-Wert angegeben werde, aber das Bestimmtheitsmaß R^2 ermittelt

worden sei, für welches der mathematische Zusammenhang $r = \sqrt{R^2}$ gelte, so dass unklar sei, welchen Wert das patentgemäße Merkmal 2. tatsächlich fordere.

Hierzu ist festzustellen, dass im Streitpatent ausschließlich der r-Wert als Maß für die Spezifität der Bindung eines monoklonalen Antikörpers an das unmodifizierte Epitop 42-46 von proBNP im Vergleich zum MAB 1.21.3 verwendet wird (vgl. NiK1, Abs. [0033, 0047, 0121] und Figuren 3 bis 6). Einzig in der Figur 7 des Streitpatents wird das Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,98$ angegeben. Bei Anwendung der oben genannten Formel $r = \sqrt{0,98}$ errechnet sich daraus ein r-Wert von 0,989. Die Verwendung des Bestimmtheitsmaßes an Stelle des r-Werts wirkt sich infolgedessen lediglich an der dritten Stelle hinter dem Komma auf den jeweiligen Wert aus. Aufgrund dieses minimalen Unterschieds zwischen R^2 - und r-Wert, sowie der überwiegenden Verwendung des r-Werts in der Streitpatentschrift, geht der Fachmann bei Merkmal 2. von einem r-Wert von $\geq 0,95$ – wie darin angegeben – aus.

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass der r-Wert einen eigenständigen technischen Beitrag zur Definition des Begriffs „spezifisch“ leistet und folglich nicht unberücksichtigt bleiben kann. Der Auffassung der Klägerin, dass das Merkmal 2. dem in den Merkmalen 1. und 1.1 genannten Begriff „spezifisch“ nichts hinzufügt, kann aufgrund dessen nicht gefolgt werden.

3. Hinsichtlich des Nichtigkeitsgrunds der unzulässigen Erweiterung hat die Klägerin ausgeführt, dass in der ursprünglichen internationalen Patentanmeldung NiK3 keine monoklonalen Antikörper offenbart seien, die entsprechend den Merkmalen 1.2 bis 1.2.4 des erteilten Patentanspruchs 1 die Eigenschaft aufweisen würden, an die darin genannten vier 8mer Peptide 39, 40, 41 und 42 zu binden. Denn die vier 8mer Peptide seien ursprünglich lediglich in einem PepScan-Verfahren zur Kartierung desjenigen Epitops eingesetzt worden, welches der monoklonale Antikörper MAB 1.21.3 auf dem nativen proBNP-Antigen spezifisch erkenne. Ein Kollektiv aus monoklonalen Antikörpern, die gemäß den Merkmalen 1.2 bis 1.2.4 an alle vier darin genannten 8mer Peptide binden könnten und zu-

gleich den r-Wert des Merkmals 2. erfüllen, sei demzufolge ursprünglich nicht offenbart.

Dieses Argument vermag nicht durchzugreifen. Ein Beleg dafür, dass die ursprüngliche Offenbarung neben dem monoklonalen Antikörper MAB 1.21.3 noch weitere monoklonale Antikörper umfasst, ist die Tatsache, dass MAB 1.21.3 in der NiK3 als „Prototyp“ bezeichnet wird und damit als „Urform“ oder „Leitbild“ für weitere monoklonale Antikörper angesehen wird (vgl. NiK3, S. 7, Z. 3 bis 5 und S. 8, Z. 9 bis 12). Die ursprünglich offenbarte Lehre schließt demzufolge Varianten des monoklonalen Antikörpers MAB 1.21.3 mit ein. Für diese gilt den Angaben in NiK3 zufolge, dass das vom MAB 1.21.3 erkannte Epitop auf dem nativen proBNP-Antigen auch von den sog. „anderen Antikörpern“ („other antibodies“) erkannt werden muss (vgl. NiK3, S. 8, Z. 12 bis 14). Da MAB 1.21.3 zudem mit allen vier 8mer Peptiden 39 (Aminosäuren 39-46), 40 (Aminosäuren 40-47), 41 (Aminosäuren 41-48) und 42 (Aminosäuren 42-49) reagiert, müssen die Antikörper-Varianten diese Eigenschaft ebenfalls aufweisen (vgl. NiK3, S. 8, Z. 21 bis 24). Denn als Varianten gelten nach der ursprünglich offenbarten Lehre alle monoklonalen Antikörper, die entsprechend dem MAB 1.21.3 an natives proBNP binden und folglich wie dieser geeignet sind, die entsprechende Subpopulation innerhalb der Gesamtheit aller proBNP-Antigene zu detektieren (vgl. NiK3, S. 10, Z. 6 bis 10). Die Antikörper-Varianten müssen daher auch eine zum MAB 1.21.3 vergleichbare Bindung an das native proBNP aufweisen, die in NiK3 durch den Korrelationswert $r \geq 0,95$ ausgedrückt wird (vgl. NiK3, S. 6, letzter Absatz, S. 7, Z. 8 bis 22 und S. 10, Z. 10 bis 15). Den Angaben in der NiK3 zufolge sind auch solche Antikörper-Varianten von der ursprünglich offenbarten Lehre umfasst, deren Reaktivität mit den Peptiden 39 bis 42 leicht von der Reaktivität des MAB 1.21.3 abweicht („slightly different“), sofern sie nach wie vor die native proBNP-Subpopulation detektieren können (vgl. NiK3, S. 10, zweiter Abs.).

In Anbetracht dieser ursprünglich offenbarten Lehre stellt das vom erteilten Patentanspruch 1 umfasste Kollektiv aus monoklonalen Antikörpern, die sowohl die Merkmale 1.2 bis 1.2.4 als auch das Merkmal 2. erfüllen, keine unzulässige Erweiterung dar.

4. Die Ausführbarkeit der patentgemäßen Lehre hat die Klägerin unter dem Gesichtspunkt bestritten, dass sich für ein und denselben Antikörper unterschiedliche r-Werte ergeben könnten, da der r-Wert u.a. von der Anzahl der Patientenproben abhängig sei, die für dessen Bestimmung eingesetzt würden.

Mit diesem Einwand kann die Ausführbarkeit der patentgemäßen Lehre allerdings nicht wirksam angegriffen werden. Denn, wie schon zuvor unter Punkt I.2.3 zur Auslegung der technischen Bedeutung des r-Werts dargelegt, war dem Fachmann geläufig, dass statistische Parameter Schwankungen unterliegen, die u.a. durch die untersuchte Probenzahl hervorgerufen werden können. Im Falle des patentgemäßen r-Werts informiert das Streitpatent jedoch darüber, dass für dessen Ermittlung zwischen 15 und 25 Serumproben zu verwenden sind, die zwischen 10 und 150 ng/ml an nativem proBNP enthalten (vgl. NiK1, Abs. [0033], Z. 28/29). Darüber hinaus findet der Fachmann im Streitpatent Angaben dazu, dass die für die monoklonalen Antikörper MAB 18.4.34 und MAB 18.29.23 ermittelten r-Werte von 0,72 und 0,70 anhand von 20 Serumproben ermittelt wurden, die proBNP in einer Konzentration von 10 mg/ml oder darüber enthielten (vgl. NiK1, Abs. [0080], Z. 22 bis 24 iVm Figuren 3 und 4). Der r-Wert dieser Antikörper liegt damit unterhalb von 0,95, was dazu führt, dass diese Antikörper das patentgemäße Merkmal 2. nicht erfüllen. Daraus ergibt sich für den Fachmann, dass 20 Patientenproben für die Feststellung ausreichen, ob ein Antikörper unter den Schutz des erteilten Patentanspruch 1 fällt oder nicht. Soll darüber hinaus die Genauigkeit eines solchen r-Werts überprüft werden, gehört es zum allgemeinen Können und Wissen des Fachmanns, die Messungen zu wiederholen und dabei die Probenzahl im Rahmen der im Streitpatent vorgegebenen Menge von 15 bis 25 Proben zu variieren. Damit vermittelt das Streitpatent dem Fachmann diejenigen Informationen die er benötigt, um den r-Wert für die patentgemäßen monoklonalen Antikörper des Streitpatents ermitteln und anhand dieser festlegen zu können, ob ein Antikörper unter den Schutz des erteilten Patentanspruch 1 fällt.

Die Klägerin hat des Weiteren bestritten, dass das im erteilten Patentanspruch 1 beschriebene Kollektiv an monoklonalen Antikörpern, die die patentgemäßen

Merkmale 1.2 bis 1.2.4 und 2. erfüllen, mit dem im Streitpatent beschriebenen Verfahren herstellbar seien, da das patentgemäße Verfahren demjenigen der Druckschrift NiK5 entspreche, mit dem jedoch ausschließlich monoklonale Maus-Antikörper hergestellt worden seien und nicht die im Streitpatent beschriebenen monoklonalen Schaf-Antikörper. Aus der Sicht der Klägerin reiche zudem das einzige im Streitpatent für den Referenzantikörper MAB 1.21.3 enthaltene Ausführungsbeispiel als Beleg für die Ausführbarkeit der patentgemäßen Lehre nicht aus.

Diesbezüglich kann der Klägerin ebenfalls nicht gefolgt werden, da das Streitpatent auch ohne Rückgriff auf die NiK5 die patentgemäße Lehre so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann die Gesamtheit aller beanspruchten monoklonalen Antikörper bereitstellen kann. So findet der Fachmann in der Beschreibung des Streitpatents nicht nur detaillierte Angaben dazu, wie das native (unmodifizierte) proBNP rekombinant in *E. coli* exprimiert (vgl. NiK1, Bsp. 1, Abs. [0081 bis 0083]) bzw. synthetisch erzeugt werden kann (vgl. NiK1, Bsp.2, Abs. [0084]), sondern auch wie monoklonale Antikörper gegen derart hergestelltes natives (unmodifiziertes) proBNP in Mäusen generiert werden können (vgl. NiK1, Bsp. 3, Abs. [0085 und 0086]). Des Weiteren informiert das Streitpatent den Fachmann darüber, wie mit den erhaltenen monoklonalen Maus-Antikörpern ein Screening nach denjenigen Antikörpern durchzuführen ist, die entweder spezifisch mit synthetisch hergestelltem nativem (unmodifiziertem) proBNP oder mit nativem (unmodifiziertem) proBNP in Patientenproben reagieren bzw. wie die monoklonalen Maus-Antikörper für eine Epitopkartierung der Aminosäuren 1-76 des proBNP einzusetzen sind (vgl. NiK1, Bsp. 3, Abs. [0087 bis 0092]). Zusätzlich entnimmt der Fachmann der Beschreibung des Streitpatents, dass für die Herstellung von monoklonalen Antikörpern neben Maus auch Ratte oder Schaf als Organismus geeignet ist, wobei Schaf im Streitpatent als bevorzugter Organismus angesehen wird (vgl. NiK1, Abs. [0048]). Die im Beispiel 3 angegebenen Techniken unter Einsatz von monoklonalen Maus-Antikörpern werden im Beispiel 4 dann entsprechend mit monoklonalen Schaf-Antikörpern beschrieben (vgl. NiK1, Bsp. 4, Abs. [0093 bis 0104]). Schließlich enthält das Streitpatent noch Informationen dazu, wie unter Verwendung des Referenzantikörpers MAB 1.21.3 für mehrere monoklonale und polyklonale Antikörper die Konzentrationen an nativem proBNP in Patientenpro-

ben gemessen und daraus mittels Regressionsanalyse der patentgemäße r-Wert ermittelt werden kann (vgl. NiK1, Bsp. 6., Abs. [0113 bis 0121] iVm Tabelle 1 und Fig. 3 bis 7). Es kann also keine Rede davon sein, dass der Fachmann – wie von der Klägerin angenommen - nur in einem einzigen Beispiel des Streitpatents Anleitungen dafür findet, worauf bei der Bereitstellung der patentgemäßen monoklonalen Antikörper zu achten ist. Die Informationen in den patentgemäßen Beispielen 1, 2, 3, 4 und 6 sind vielmehr so umfangreich, dass der Fachmann ohne Weiteres in der Lage ist, entweder den Referenzantikörper MAB 1.21.3 per se anhand von Routineversuchen durch den Austausch von Aminosäuren zu verändern oder bei dessen Herstellung als Immunogen ein Peptid mit dem Kernepitop 42-46, das mittels Deletion oder Addition einzelner Aminosäuren leicht abgewandelt wurde, zu verwenden und danach zu überprüfen, ob die neu hergestellten Antikörper-Varianten nach wie vor die funktionellen Merkmale des erteilten Patentanspruchs 1 erfüllen.

II.

Die Gegenstände der erteilten und mit der vorliegenden Nichtigkeitsklage angegriffenen Patentansprüche 1, 2, 4, 6 und 7 erweisen sich als neu und beruhen zudem auf einer erfinderischen Tätigkeit.

1. Die Neuheit der im erteilten Patentanspruch 1 beschriebenen monoklonalen Antikörper ist sowohl gegenüber der Druckschrift NiK5/NiK12 als auch gegenüber der Druckschrift NiK10/NiK28 gegeben.

1.1 Wie aus den Patentansprüchen der NiK5 hervorgeht, ist die Lehre dieser Druckschrift auf die Differenzierung der Herzinsuffizienz nach den NYHA-Klassen I bis IV gerichtet (vgl. NiK5, Patentansprüchen 6 bis 8). Hierfür werden in der NiK5 u.a. monoklonale Antikörper eingesetzt, die Epitope des rekombinant hergestellten proBNP erkennen und mit proBNP in Pools von Patientenseren reagieren (vgl.

NiK5, Patentansprüche 12 und 19). Die Ergebnisse der in NiK5 offenbarten Untersuchungen zur Reaktivität verschiedener monoklonaler Antikörper zeigen jedoch, dass der monoklonale Antikörper MAK 1.2.6 zwar mit dem Peptid aus den proBNP-Aminosäuren 39-50 - welches die proBNP-Aminosäuren 42-46 mit umfasst - reagiert, aber nicht mit dem in einem Patientenpool vorhandenen proBNP (vgl. NiK5, S. 20, Tabelle 1, letzte Zeile iVm Abs. unterhalb der Tabelle). Auch die beiden anderen in Tabelle 1 untersuchten monoklonalen Antikörper MAK 5.2.27 und MAK 2.1.4 zeigen keine Reaktivität mit dem in einem Patientenpool vorhandenen proBNP-Antigen. Der monoklonale Antikörper MAK 13.4.14 der Tabelle 2 zeigt dagegen eine sehr starke Reaktivität sowohl mit rekombinantem als auch mit dem in einem Patientenpool vorhandenen proBNP-Antigen, aber keine Reaktion mit dem proBNP-Peptid 39-50 (vgl. NiK5, S. 20, Tabelle 2, dritte Zeile von unten iVm Abs. unterhalb der Tabelle). Für die weiteren in Tabelle 2 getesteten fünf monoklonalen Antikörper, die ebenfalls stark mit rekombinantem proBNP sowie mit dem in einem Patientenpool vorhandenen proBNP reagieren, konnte vereinzelt zwar zugleich eine Reaktivität mit proBNP-Peptiden nachgewiesen werden. Diese weisen allerdings die Aminosäuren 8-18, 1-21 oder 30-38 auf, welche jedoch alle außerhalb des patentgemäßen Kernepitops 42-46 liegen. Aufgrund dessen erfüllen die monoklonalen Antikörper der NiK5 die funktionellen Eigenschaften der patentgemäßen Merkmale 1.2 bis 1.2.4 und 2. nicht, da sie nicht in der Lage sind sowohl die synthetischen Peptide der Merkmale 1.2.1 bis 1.2.4 als auch das in Patientenproben vorhandene native proBNP gemäß Merkmal 2. zu erkennen.

Im Zusammenhang mit der Frage der Neuheitsschädlichkeit von NiK5 kann es infolgedessen dahinstehen, ob durch das in der NiK5 offenbarte 12mer Peptid 39-50 jedes der in den patentgemäßen Merkmalen 1.2.1 bis 1.2.4 genannte synthetische 8mer Peptid unmittelbar und eindeutig offenbart ist. Es ist ferner nicht zu klären, ob die monoklonalen Antikörper der NiK5, die an das 12mer Peptid 39-50 binden, automatisch auch das patentgemäße Kernepitop mit den Aminosäuren 42 bis 46 spezifisch erkennen und damit den im patentgemäßen Merkmal 2. vorgegebenen r-Wert erfüllen.

Nachdem die Druckschrift NiK12 auf der PCT-Anmeldung NiK5 basiert und somit die in NiK12 offenbarten Ergebnisse mit den Ergebnissen der NiK5 übereinstimmen, gelten die vorangegangenen Ausführungen zu NiK5 gleichlautend für die Druckschrift NiK12 (vgl. NiK12, S. 9/10, Tabellen 1 und 2).

1.2 Die Druckschriften NiK10 und NiK28 kommen als Stand der Technik nach § 3 Abs. 2 PatG nur dann in Betracht, wenn sich die vom Streitpatent in Anspruch genommene Priorität der EP-Patentanmeldung 03010591 vom 12. Mai 2003 (NiK4) als unwirksam erweist. Auf die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Priorität kommt es vorliegend allerdings nicht an, da selbst bei Berücksichtigung der Druckschriften NiK10 und NiK28 die Neuheit der patentgemäßen Gegenstände zu bejahen ist.

Das Ziel der NiK10 ist es, den für die in-vitro Diagnostik der Herzinsuffizienz einsetzbaren Elecsys® NT-proBNP Test von Roche Diagnostics, der mit den beiden polyklonalen Antikörpern PAK 1-21 und PAK 39-50 arbeitet, zu verbessern (vgl. NiK10, Abs. [0002, 0003, 0006 und 0007]). Als Lösung hierfür beschreibt die NiK10 einen immunologischen Schnelltest zur Bestimmung von NT-proBNP (im Folgenden: proBNP) unter Einsatz von mindestens zwei Antikörpern, von denen mindestens einer ein monoklonaler Antikörper sein muss und einer der Antikörper gegen Teile des Epitops von proBNP umfassend die Aminosäuren 38 bis 50 gerichtet ist (vgl. NiK10, Patentanspruch 1). In diesem Zusammenhang offenbart die NiK10 den monoklonalen Antikörper MAK 38-50 (vgl. NiK10, Abs. [0010]). Hinsichtlich der Herstellung, Charakterisierung und Identifizierung von monoklonalen Antikörpern verweist die NiK10 in allgemeiner Weise auf das Beispiel 3 der NiK5 (vgl. NiK10, Abs. [0019]). Daraus ergibt sich, dass der MAK 38-50 u.a. durch eine Immunisierung mit rekombinantem proBNP erhältlich ist (vgl. NiK5, S. 17/18, Bsp. 3, Punkt 1 iVm S. 20, Punkt 3.a) und 3.b)). In Kenntnis dessen mag der Fachmann die Offenbarung der NiK10 gedanklich dahingehend ergänzen, dass der monoklonale Antikörper MAK 38-50 mit den unmodifizierten proBNP-Aminosäuren 38-50 reagiert und damit die patentgemäßen Merkmale 1. und 1.1 erfüllt. Dafür, dass der monoklonale Antikörper MAK 38-50 darüber hinaus an die synthetischen 8mer Peptide von proBNP entsprechend den patentgemäßen Merkmalen 1.2 bis 1.2.4

bindet, findet sich in der NiK10 allerdings keine Offenbarung, da die Erkennung des Kernepitops mit den unmodifizierten proBNP-Aminosäuren 42-46 in der NiK10 keine Rolle spielt. Dies kommt darin u.a. dadurch zum Ausdruck, dass Tests an klinischen Proben von Herzinsuffizienzpatienten mit dem monoklonalen Antikörper MAK 17.3.1 (spezifisch für die proBNP-Aminosäuren 13-16) bzw. MAK 18.4.34 (spezifisch für die proBNP-Aminosäuren 27-31) jeweils zusammen mit dem PAK (39-50) im Vergleich zu den polyklonalen Antikörpern des bekannten Elecsys[®] NT-proBNP Assays PAK (1-21) und PAK (39-50) durchgeführt wurde (vgl. NiK10, Abs. [0034 und 0035] iVm Fig. 2 und 3). Der spezifische Nachweis eines Epitops mit den proBNP-Aminosäuren 42-46 wird mit diesem Test folglich weder unmittelbar noch eindeutig offenbart. Eine solche Offenbarung lassen auch die Epitope 1-21, 22-37, 22-38, 22-43, 43-76, 51-76 und 64-67, gegen welche die weiteren in NiK10 genannten monoklonalen Antikörper gerichtet sind, nicht erkennen (vgl. NiK10, Patentanspruch 3). Der Druckschrift NiK10 fehlt es daher an einer Offenbarung der patentgemäßen Merkmale 1.2 bis 1.2.4.

Die Klägerin wendet hiergegen ein, dass das in der NiK10 genannte Epitop mit den proBNP-Aminosäuren 38 bis 50 nur 2 Aminosäuren größer sei, als der in den patentgemäßen Merkmalen 1.2.1 bis 1.2.4 mit den Peptiden 39 bis 42 umspannte Bereich. Sie führt ferner aus, dass die 13 Aminosäuren des Bereichs 38 bis 50 übereinstimmend mit den 11 Aminosäuren der Merkmale 1.2.1 bis 1.2.4 linear vorlägen und die NiK10 zur Herstellung der monoklonalen Antikörper durch ihren Rückbezug auf die NiK5 ein Verfahren vorsehe, welches dem Verfahren des Streitpatents entspreche. Demzufolge sei davon auszugehen, dass die Bindung der monoklonalen Antikörper an das Epitop 38 bis 50 in diesem Bereich weder durch Modifikationen noch durch eine komplexe räumliche Struktur des Peptids blockiert sei. Durch Rückbezug auf das Herstellungsverfahren der NiK5 sowie dem in NiK10 vorgegebenen Epitopbereich 38 bis 50 offenbare die NiK10 daher zwangsläufig auch monoklonale Antikörper, die an ein unmodifiziertes Epitop binden, welches entsprechend den patentgemäßen Merkmalen 1.2 bis 1.2.4 die proBNP-Aminosäuren 42-46 enthalte, zumal wenigstens zwei Drittel der innerhalb der Epitopregion 38-50 liegenden Epitope die proBNP-Aminosäuren 42-46 enthielten.

Dieser Auffassung kann nicht gefolgt werden. Denn selbst unter der Annahme, dass die NiK10 durch ihren Rückbezug auf die in NiK5 genannte Herstellung von monoklonalen Antikörpern durch Immunisierung mit einem rekombinant hergestelltem proBNP, also einem unmodifizierten Immunogen (vgl. NiK5, S. 20, Tabelle 2), erfolgt, lässt sich entgegen der Auffassung der Klägerin daraus nicht ableiten, dass derart hergestellte Antikörper zwangsläufig an die synthetischen Peptide der patentgemäßen Merkmale 1.2.1 bis 1.2.4 binden. Denn in der NiK5 reagieren diejenigen monoklonalen Antikörper, die aus einer Immunisierung mit rekombinantem proBNP stammen, gerade nicht mit dem Peptid 39 bis 50, sondern nur mit rekombinantem oder nativem proBNP. Die NiK5 führt die Tatsache, dass einzelne Epitope - wie das Epitop 39 bis 50 - von den monoklonalen Antikörpern nicht erkannt werden, darauf zurück, dass es sich dabei um ein sog. Konformationsepitop, d.h. ein Epitop mit einer Sekundär- oder Tertiärstruktur, handeln könnte (vgl. NiK5, S. 20, letzter Satz). Die von der Klägerin bei der Bewertung der Offenbarung von NiK10 ohne weiteren Beleg getroffene Annahme, dass die in NiK10 offenbarte Epitopregion 38-50 linear vorliege und daher alle darin liegenden Epitope für monoklonale Antikörper gut zugänglich seien, kann daher nicht als Teil der Offenbarung von NiK10 gewertet werden. Hierbei hilft auch der klägerische Verweis auf die Figur 1 in der NiK6 nicht weiter (vgl. NiK6, S. 412, Figur 1). In Figur 1 mag zwar zu erkennen sein, dass der zwischen den proBNP-Aminosäuren 77 bis 108 gezeigte Bereich eine Krümmung aufweist, wohingegen die Aminosäuren 1 bis 76 linear dargestellt sind. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Aminosäuren 11 bis 69 - anders als die übrigen Aminosäuren in der Figur 1 - nicht einzeln durch den Einbuchstabencode wiedergegeben sind, sondern nur durch einen waagrechten Strich symbolisch dargestellt werden. Ob Aminosäuren in diesem Bereich linear oder in einer wie auch immer gearteten Struktur vorliegen, ist aus der Figur 1 der NiK6 daher nicht ableitbar. Eine unmittelbare und eindeutige Realisierung der patentgemäßen Merkmale 1.2 bis 1.2.4 ist für die monoklonalen Antikörper der NiK10 daher nicht festzustellen.

Der Klägerin kann auch nicht dahingehend zugestimmt werden, dass der im patentgemäßen Merkmal 2. genannte r-Wert für die monoklonalen Antikörper der

NiK10 nicht bestimmt werden müsse, da er sich bei einer Bindung der monoklonalen Antikörper an das Kernepitop 42-46 zwangsläufig ergebe. Zum einen kann, wie oben dargelegt, nicht davon ausgegangen werden, dass die monoklonalen Antikörper der NiK10 an 8mer Peptide, wie in den patentgemäßen Merkmalen 1.2.1 bis 1.2.4 angegeben, tatsächlich binden und sich der patentgemäße r-Wert von $\geq 0,95$ bei den monoklonalen Antikörpern der NiK10 somit automatisch einstellt. Zum anderen handelt es sich entsprechend der vorangegangenen Auslegung unter Punkt 1.2.3 bei dem im Merkmal 2. genannten r-Wert um ein technisch relevantes, die patentgemäßen monoklonalen Antikörper charakterisierendes Merkmal, welches zu beachten ist. In der Offenbarung der NiK10 finden sich zwar r-Werte von 0,978 und 0,957, welche die im patentgemäßen Merkmal 2. geforderte Untergrenze von 0,95 übersteigen. Diese Werte wurden in NiK10 allerdings für die monoklonalen Antikörper MAK 17.3.1 (0,978) und MAK 18.4.34 (0,957) bestimmt, die Epitope im Bereich der Aminosäuren 13 bis 16 (MAK 17.3.1) bzw. 27 bis 31 (MAK 18.4.34) von proBNP erkennen (vgl. NiK10, Abs. [0021] iVm Fig. 2 und 3) und damit eine andere Spezifität aufweisen als die patentgemäßen Antikörper, die aufgrund der Merkmale 1.2 bis 2. für das Epitop 42 bis 46 von proBNP spezifisch sind. Außerdem wird in NiK10 durch die darin angegebenen r-Werte die Korrelation mit den polyklonalen Antikörpern PAK (1-21)/PAK (39-50) des Elecsys[®] NT-proBNP Assays bestimmt und nicht die Korrelation mit einem monoklonalen, für das Epitop 42-46 spezifischen Referenzantikörper wie MAB 1.21.3 im patentgemäßen Merkmal 2. vorgesehen. Trotz einer numerischen Übereinstimmung der in NiK10 angegebenen r-Werte mit dem patentgemäßen r-Wert wird aufgrund dessen damit dennoch keine Korrelation im Sinne des patentgemäßen Merkmals 2. offenbart.

Zur weiteren Stützung ihrer Argumentation betreffend die fehlende Neuheit der im erteilten Patentanspruch 1 beschriebenen monoklonalen Antikörper hat die Klägerin auf verschiedene Entscheidungen der Beschwerdekammern des EPA verwiesen. In diesen Entscheidungen werde aus ihrer Sicht, wie der Entscheidungsgrund 17 der NiK30 belege, ausdrücklich hervorgehoben, dass die in der Rechtsprechung etablierten Kriterien für Auswählerfindungen auch bei Antikörpern gültig seien. Somit sei die Rechtsprechung zur Offenbarung von Mengenbereichen, wie

die BGH-Entscheidung „Chrom-Nickel-Legierung“, auf den vorliegenden Fall übertragbar. Die mengenmäßige Zunahme einer Komponente steige in Legierungen zwar regelmäßig linear an, aber die stoffliche Veränderung der Legierung könne dabei, ähnlich wie bei biochemischen Molekülen, durchaus sprunghaft sein. Demzufolge sei nach Ansicht der Klägerin davon auszugehen, dass das größere Epitop der NiK10, das die Aminosäuren 38 bis 50 von proBNP enthalte, im Sinne der BGH-Entscheidung „Chrom-Nickel-Legierung“ (vgl. BGH, Beschluss vom 12. Mai 1992, X ZB 11/90, BGHZ 118, 210) sämtliche innerhalb dieser Epitopregion liegenden Epitope, wie das patentgemäße Epitop 42-46, mit offenbare und die patentgemäßen monoklonalen Antikörper von der Offenbarung der NiK10 daher neuheitsschädlich vorweggenommen würden.

Dabei verkennt die Klägerin, dass der erste Leitsatz der BGH-Entscheidung „Chrom-Nickel-Legierung“ besagt, dass die durch Grenzwerte definierten Mengenbereiche der Komponenten einer Legierung sämtliche innerhalb der angegebenen Grenzen möglichen Varianten umfasst, sofern die charakteristischen Eigenschaften der Legierung gewahrt bleiben. Die Ausführungen in dieser Entscheidung sind somit eindeutig auf die Eigenschaften von metallischen Legierungen fokussiert. In der BGH-Entscheidung „Chrom-Nickel-Legierung“ fehlen daher Aussagen dazu, dass die darin vertretene Auffassung zu Mengenbereichen auch auf andere chemische Stoffe übertragbar ist. Ein solcher Hinweis ist für die Übertragbarkeit der zitierten Rechtsprechung auf den vorliegenden Fall zwingend erforderlich. Denn biochemische Stoffe, wie Peptide oder Proteine, folgen vollkommen anderen Gesetzmäßigkeiten als metallische Legierungen. Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, dass es bei biochemischen Stoffen nicht nur auf deren stoffliche Bausteine wie Aminosäuren oder Nukleinsäuren ankommt, sondern auch auf deren räumliche Strukturen sowie mögliche biochemische Modifikationen, wie Glykosylierungen oder Komplexbildungen mit anderen biochemischen Molekülen. Mit derartigen Fragestellungen setzt sich die BGH-Entscheidung „Chrom-Nickel-Legierung“ allerdings an keiner Stelle auseinander. Sie berücksichtigt demnach die Eigenschaften biochemischer Stoffe nicht, sondern ist – wie im ersten Leitsatz angegeben – ausschließlich mit den Eigenschaften metallischer Legierungen befasst. Nach Auffassung des Senats kommt die Anwendung der von der Klägerin

zitierten Rechtsprechung auf den vorliegenden Fall daher nicht in Betracht. Der Senat geht vielmehr davon aus, dass im vorliegenden Fall die in der BGH-Entscheidung „Olanzapin“ (vgl. BGH, GRUR 2009, 382-388) aufgestellten allgemeinen Grundsätze für die Beurteilung der Neuheit von Stoffe- und Verfahrenserfindungen anzuwenden sind und die NiK10 aus den zuvor genannten Gründen demnach keinen neuheitsschädlichen Stand der Technik darstellt.

Wie von der Klägerin selbst eingeräumt, sind die Druckschriften NiK10 und NiK28 inhaltsgleich, so dass die vorangegangenen Ausführungen zu NiK10 für die NiK28 entsprechend gelten.

1.3 Da die monoklonalen Antikörper des erteilten Patentanspruchs 1 die Gegenstände der weiteren, mit der vorliegenden Nichtigkeitsklage angegriffenen Patentansprüche 2, 4, 6 und 7 gleichfalls kennzeichnen, erweisen sich aus den zuvor genannten Gründen auch diese Gegenstände als neu.

2. Das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit ist selbst bei einer kombinierten Betrachtung der Druckschrift NiK5 mit dem Dokumenten-Konvolut NiK6 bis NiK9 betreffend den Elecsys® NT-proBNP Assay der Firma Roche unter zusätzlicher Einbeziehung des allgemeinen Fachwissens aus den nachfolgenden Gründen zu bejahen.

2.1 Vorab ist zu klären, welche objektive Aufgabenstellung dem Streitpatent zugrunde liegt.

Die Klägerin hat bestritten, dass es sich bei der im Absatz [0021] des Streitpatents formulierten Aufgabe, betreffend die Entwicklung eines spezifischeren Assays zur Messung von NT-proBNP und/oder eines klinisch relevanten Fragments bzw. einer Subpopulation von NT-proBNP, um die korrekte Aufgabenstellung handelt. Bei der Formulierung der Aufgabenstellung müsse aus ihrer Sicht berücksichtigt werden, was die Erfindung gegenüber dem Stand der Technik tatsächlich leiste. Im vorliegenden Fall sei hierbei zu berücksichtigen, dass der im Stand der Technik bekannte Elecsys NT-proBNP Assay mit seinen polyklonalen Antikörpern gegen

das NT-proBNP-Antigen die gleiche native NT-proBNP Subpopulation erkenne wie der patentgemäße Referenzantikörper MAB 1.21.3. In Anbetracht dessen sei es falsch die patentgemäße Aufgabe in der Bereitstellung eines spezifischeren Assays bzw. Antikörpers zu sehen, da der Anspruchsgegenstand dies nicht leiste.

Diese Auffassung teilt der Senat nicht. Es mag zwar zutreffend sein, dass sowohl die polyklonalen Antikörper des bekannten Elecsys-Assays, als auch die monoklonalen Antikörper des Streitpatents die gleiche native NT-proBNP Subpopulation detektieren. Ein Wechsel von polyklonalen Antikörpern, die nach allgemeiner Fachkenntnis auf einem Antigen grundsätzlich unterschiedliche antigene Determinanten (Epitope) erkennen, zu einem monoklonalen Antikörper, der aufgrund seiner Herstellungsweise nur an eine einzige antigene Determinante auf einem Antigen mit hoher Selektivität bindet, ist aus fachlicher Sicht jedoch stets mit einer Steigerung der Spezifität verbunden. In der Praxis bedeutet dies, dass der auf einem monoklonalen Antikörper basierende patentgemäße Assay mehr Sicherheit im Nachweis des proBNP-Antigens bietet als der bekannte, mit polyklonalen Antikörpern arbeitende Elecsys-Assay.

Auch eine Anpassung der Aufgabenstellung an den jeweiligen Stand der Technik – wie von den Verfahrensbeteiligten in ihrem schriftsätzlichen Vorbringen praktiziert – ist weder erforderlich noch nach deutscher Rechtsprechung üblich (vgl. Schulte/Moufang, PatG, 11. Auflage, § 4 Rdn 34 und 42). Nach Auffassung des Senats handelt es sich bei der im Absatz [0021] des Streitpatents formulierten Aufgabenstellung daher um die objektiv zutreffende Aufgabenstellung.

2.2 Ob der Fachmann zur Lösung der patentgemäßen Aufgabe von dem mit dem Roche Elecsys® NT-proBNP Assay befassten Anlagenkonvolut NiK6 bis NiK9 ausgeht oder von der Druckschrift NiK5, spielt vorliegend keine Rolle. Dies hat auch die Klägerin zugestanden.

Die zeitlich ältere Druckschrift NiK5 ist insofern ein guter Ausgangspunkt, als sie auf einer ähnlichen Aufgabenstellung beruht wie das Streitpatent. So erfordert auch die Aufgabenstellung der NiK5 die Bereitstellung eines Verfahrens zum

Nachweis von N-terminalem proBNP (im Folgenden: proBNP) mit dem eine hohe Sensitivität bei der Differenzierung zwischen den Proben von gesunden Patienten und solchen Patienten, die an einer Herzinsuffizienz der NYHA Klassen I bis IV leiden, erreicht werden kann (vgl. NiK5, S. 4/5, seitenübergreifender Absatz). Diese Aufgabe wird den Angaben der NiK5 zufolge durch ein Verfahren gelöst, bei dem mindestens zwei Antikörper zum Einsatz kommen, die verschiedene Epitope des proBNP-Antigens erkennen (vgl. NiK5, Patentanspruch 1). Informationen zu den in NiK5 genannten Antikörpern erhält der Fachmann in den Tabellen 1 bis 3. Hinsichtlich der monoklonalen Antikörper, die für den Fachmann im Vordergrund stehen, da er um deren Vorteile gegenüber polyklonalen Antikörpern weiß (vgl. NiK13, S. 112, li. Sp., Abschnitt „Why monoclonal as opposed to polyclonal antibodies?“), erfährt er, dass die durch Immunisierung mit proBNP-Peptiden erhaltenen Antikörper sehr stark mit dem jeweiligen Peptid reagieren. Bei einer Immunisierung mit dem Peptid bestehend aus den proBNP-Aminosäuren 1-10 zeigt der damit gewonnene monoklonale Antikörper MAK 5.2.27 sogar eine Reaktivität mit rekombinant hergestelltem proBNP (vgl. NiK5, Tabelle 1). Auch der monoklonale Antikörper MAK1.2.6, der aus einer Immunisierung mit dem proBNP-Peptid 39-50 stammt, zeigt eine leichte Reaktivität mit rekombinantem proBNP. Von den drei in Tabelle 1 getesteten monoklonalen Antikörpern weist jedoch keiner der Antikörper eine Reaktivität mit nativem proBNP in einem aus mehreren Patientenseren erhaltenen Patientenpool auf (vgl. NiK5, S. 20, Tabelle 1 mit Text unterhalb der Tabelle). Eine solche Reaktivität hat aus fachlicher Sicht jedoch höchste Priorität, da sie die Voraussetzung für eine spezifischere in-vitro Differenzierung der Herzinsuffizienz anhand von Patientenproben ist. Die monoklonalen Antikörper der Tabelle 1 sind aus fachlicher Sicht daher wenig erfolgversprechend.

Die sechs monoklonalen Antikörper der Tabelle 2 gehen auf eine Immunisierung mit rekombinantem proBNP zurück und weisen, anders als die Antikörper der Tabelle 1, eine starke bis sehr starke Reaktivität sowohl mit rekombinantem als auch mit nativem proBNP in einem Patientenpool auf. Mit proBNP-Peptiden zeigen diese monoklonalen Antikörper dagegen aber nur vereinzelt Reaktionen und zwar mit demjenigen Peptid, das die proBNP-Aminosäuren 1-21 enthält bzw. mit dem Peptid aus den proBNP-Aminosäuren 30-38. Die fehlende Reaktion der monoklonalen

Antikörper mit den anderen, aus dem N-terminalen Bereich von proBNP stammenden Peptiden erklärt die NiK5 damit, dass diese Bereiche eine gewisse räumliche Struktur aufweisen und somit als Konformationsepitope vorliegen könnten, an die monoklonale Antikörper nicht zu binden vermögen (vgl. NiK5, S. 20, Tabelle 2 mit Text unterhalb der Tabelle). Da in NiK5 darauf hingewiesen wird, dass es bei einer spezifischen Differenzierung der NYHA Klassen I bis IV nicht nur darauf ankommt, das in Patientenproben vorhandene proBNP nachzuweisen, sondern auch proteolytisch angedaute Bruchstücke davon, rückt die Lehre der NiK5 in Tabelle 2 bestenfalls monoklonale Antikörper wie MAK 10.1.11 (1-21) oder MAK 13.1.18 (30-38) in das Blickfeld des Fachmanns, da nur sie diese Anforderungen erfüllen (vgl. NiK5, S. 5, zweiter vollständiger Abs.). Demzufolge hatte der Fachmann in Kenntnis der Daten aus Tabelle 2 der NiK5 ebenfalls keine Veranlassung dazu, monoklonale Antikörper bereitzustellen, die entsprechend den patentgemäßen Merkmalen 1.2 bis 1.2.4 spezifisch an proBNP-Peptide mit dem Kernepitop 42-46 binden.

Trotz seiner Präferenz für monoklonale Antikörper wendet sich der Fachmann beim Studium der NiK5 auch den Informationen in Tabelle 3 und damit polyklonalen Antikörpern zu, die mittels Immunisierung mit rekombinantem proBNP erzeugt wurden. Diese reagieren nicht nur mit den proBNP-Peptiden 1-21 und 30-38, sondern auch mit rekombinantem proBNP sowie mit dem in Patientenproben vorhandenen proBNP (vgl. NiK5, S. 21, Tabelle 3 mit Text unterhalb der Tabelle). Tabelle 3 bekräftigt damit die Einschätzung des Fachmanns, die er bereits zuvor bei der Analyse der Daten in den Tabellen 1 und 2 gewonnen hat, dass die Epitope 1-21 und 30-38 für eine spezifischere Differenzierung der Herzinsuffizienz von Bedeutung sind. Bestärkt wird diese Einschätzung durch das in NiK5 gezeigte Beispiel 4, welches einen hochsensitiven Immunoassay zur Bestimmung von proBNP beschreibt und dabei auf die polyklonalen Antikörper PAK 1-21 und PAK 30-38 zurückgreift (vgl. NiK5, S. 21/22, Bsp. 4 iVm S. 24, erster und letzter Abs.).

Ausgehend von NiK5 liegen für den Fachmann demzufolge keine für das Kernepitop mit den proBNP-Aminosäuren 42-46 spezifischen monoklonalen Antikörper zur spezifischeren Differenzierung der Herzinsuffizienz nahe. Denn von den

in NiK5 getesteten acht Epitopen umfasst lediglich das Epitop 39-50 die fünf Aminosäuren 42-46 von proBNP. Aus den zuvor genannten Gründen wird diesem Epitop in NiK5 allerdings keine besondere Bedeutung beigemessen, da daran nur derjenige monoklonale Antikörper bindet, der durch Immunisierung mit dem Peptid 39-50 erhalten worden ist und dieser weder mit rekombinantem noch mit nativem proBNP reagiert.

Die Klägerin wendet hiergegen ein, dass der Fachmann auf das Epitop mit den 12 Aminosäuren 39-50 in der NiK5 in jedem Fall aufmerksam werde, da die polyklonalen Antikörper den Angaben in Tabelle 3 zufolge auch mit diesem Peptid eine starke Reaktion eingehen würden. In Kenntnis dessen liege es für den Fachmann nahe, davon weitere Epitope abzuleiten, um so – entsprechend der patentgemäßen Aufgabenstellung - einen noch spezifischeren proBNP Assay bereitstellen zu können. Da in NiK5 selbst angegeben werde, dass ein Epitop in der Regel aus 6 bis 8 Aminosäuren bestehe, könne der Fachmann nach Auffassung der Klägerin aus dem Epitopbereich 39-50 ohne erfinderisches Zutun diverse 8mer Peptide ableiten. Aus der Sicht der Klägerin liege der Fokus des Fachmanns dabei auf der Mitte des Epitops 39-50, da Antikörper hier besser als am Rand binden könnten. Nachdem die NiK5 außerdem die für die Bereitstellung von monoklonalen Antikörpern erforderlichen Herstellungs- und Screening-Verfahren beschreibe und dem Fachmann die Vorteile von monoklonalen Antikörpern gegenüber polyklonalen Antikörpern bewusst seien, richte sich der Fokus des Fachmanns infolgedessen unwillkürlich auf monoklonale Antikörper, die für das Epitop mit den proBNP-Aminosäuren 42-46 spezifisch seien. Demzufolge gelange der Fachmann in Kenntnis der NiK5 unter gleichzeitiger Heranziehung seines allgemeinen Fachwissens aus der Sicht der Klägerin in naheliegender Weise zu den patentgemäßen monoklonalen Antikörpern, die entsprechend den Merkmalen 1.2 bis 2. sowohl an synthetische 8mer Peptide mit der Kernsequenz 42-46 als auch an das in Patientenproben vorhandene proBNP binden würden und damit auch den patentgemäßen r-Wert von $\geq 0,95$ erfüllten.

Die Klägerin übersieht bei ihrer Argumentation allerdings, dass die Lehre der NiK5 an keiner Stelle einem Epitop mit dem proBNP-Aminosäuren 42-46 einen Vorrang

einräumt. Denn bei dem Epitop mit den Aminosäuren 39-50 handelt es sich lediglich um eines von acht proBNP-Peptiden, das in den Versuchen der NiK5 verwendet wird. Hinzu kommt, dass sich keiner der in NiK5 konkret hergestellten monoklonalen Antikörper durch seine starke Bindung an dieses Peptid auszeichnet. Die polyklonalen Antikörper der Tabelle 3 führen entgegen der Auffassung der Klägerin von der patentgemäßen Lehre sogar weg, da sie im Falle einer Bindung an das Epitop mit den proBNP-Aminosäuren 39-50 keine Reaktion mit nativem proBNP und nur eine sehr schwache Reaktivität mit rekombinantem proBNP zeigen. Dagegen reagieren diejenigen polyklonalen Antikörper, die eine starke Reaktivität mit den Peptiden 1-21 bzw. 30-38 zeigen, auch sehr stark mit rekombinantem und nativem proBNP, so dass der Fachmann die Herstellung von monoklonalen, für das Peptid 1-21 bzw. 30-38 spezifischen Antikörpern mit einer wesentlich höheren Erfolgserwartung verbindet (vgl. NiK5, S. 21, Tabelle 3 mit zugehörigem Text). Diese Epitope liegen jedoch abseits der Aminosäuren 42-46 und können daher keine Anregung für die patentgemäßen Merkmale 1.2 bis 1.2.4 liefern.

Es ist zwar zutreffend, dass – wie von der Klägerin vorgetragen wurde – die NiK5 bei der Herstellung von Antikörpern von einer Immunisierung mit Peptiden abrät und eine Immunisierung mit rekombinantem proBNP favorisiert (vgl. NiK5, S. 11, erster bis dritter vollständiger Abs.). Dies lenkt den Blick des Fachmanns aber allenfalls zu den monoklonalen Antikörpern der Tabelle 2, die starke Reaktionen mit rekombinantem sowie mit nativem proBNP zeigen, aber keine Reaktionen mit Peptiden. Mithin liefert die NiK5 auch unter diesem Gesichtspunkt keine Anregung dafür, monoklonale Antikörper bereitzustellen, die nicht nur mit rekombinantem und nativem proBNP reagieren, sondern auch mit synthetischen Peptiden, die obendrein die speziellen Peptide der patentgemäßen Merkmalen 1.2 bis 1.2.4 erkennen.

In der NiK5 finden sich des Weiteren keine Hinweise dafür, dass die darin beschriebenen monoklonalen oder polyklonalen Antikörper spezifisch mit „nativem proBNP“ im patentgemäßen Sinn reagieren. Denn wie zuvor unter Punkt I.2.1 ausgeführt, steht das in den patentgemäßen Merkmalen 1. und 1.1 verwendete Adjektiv „nativ“ nicht für den natürlichen Ursprung des proBNP, sondern dafür,

dass das proBNP nicht modifiziert ist. Hierauf geht die Lehre der NiK5 jedoch mit keiner Silbe ein. Der Begriff „nativ“ wird in NiK5 vielmehr in seiner allgemein üblichen Bedeutung „wie in der Natur vorkommend“ verwendet. Dies ist daran ersichtlich, dass „nativ“ darin stets in direkter Verbindung mit einem Patientenpool verwendet wird (vgl. NiK5, S. 20, Abs. unterhalb von Tabelle 1 und 2). Darüber hinaus wird in der NiK5 *expressis verbis* angegeben, dass es bei den nach der Lehre von NiK5 entwickelten Antikörpern wichtig ist, dass von den Antikörpern der native Analyt in der Probe mit hoher Affinität gebunden wird (vgl. NiK5, S. 11, zweiter vollständiger Absatz). Hinweise darauf, dass der native Analyt dabei keine der bei Peptiden und Proteinen üblichen Modifikationen wie eine Glykosylierung aufweisen darf, finden sich in der NiK5 nicht. Dies erklärt auch die Tatsache, dass in der NiK5 an keiner Stelle davon berichtet wird, dass mit den darin beschrieben monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern eine in Patientenseren enthaltene proBNP-Subpopulation nachgewiesen werden kann, die aus unmodifiziertem proBNP besteht. Das Fehlen solcher Hinweise in der aus dem Jahr 2000 stammenden Druckschrift NiK5 ist nicht weiter verwunderlich, da erst im Jahr 2006 darüber berichtet worden ist, dass es sich bei proBNP um ein Glykoprotein handelt, welches in einem Bereich von 36 Aminosäuren sieben glykosylierte Aminosäuren aufweist, von denen fünf Glykosylierungen vollständig und zwei Glykosylierungen teilweise vorkommen (vgl. *gutachtlich NiK27*, S. 160, Abstract *iVm* S. 165, Fig. 4).

Die Eigenschaft, eine proBNP-Subpopulation in Patientenproben zu erkennen, die ausschließlich aus proBNP mit den unmodifizierten Aminosäuren 42-46 besteht, kann den für die proBNP-Aminosäuren 39-50 spezifischen Antikörpern der NiK5 entgegen der Auffassung der Klägerin auch nicht nachträglich durch die in NiK11 im Jahr 2009 veröffentlichten Ergebnisse zugeschrieben werden (vgl. NiK11, S. 71, Fig. 1). Eine solche Vorgehensweise rechtfertigt selbst eine Berücksichtigung der von der Klägerin herangezogenen BGH-Entscheidungen „Gelomyrtol“ (vgl. GRUR 2013, 51 bis 53) und „Leflunomid“ (vgl. GRUR 2012, 1130 bis 1132) nicht. Zum einen ist die in der Entscheidung „Gelomyrtol“ geäußerte Rechtsauffassung zu Fragen der Neuheit ergangen und nicht zur erfinderischen Tätigkeit. Anders als die Neuheit setzt die erfinderische Tätigkeit jedoch eine mentale Entwicklungskette voraus. Überlegungen hierzu hat der BGH in der „Gelomyrtol“-Entscheidung

aber nicht berücksichtigt, so dass diese Entscheidung für den vorliegenden Fall nicht einschlägig ist. Zum anderen können nach der „Leflunomid“-Entscheidung zwar chemische Zusammenhänge, die unverändert bestehen, auch durch nachveröffentlichten Stand der Technik belegt werden (vgl. GRUR 2012, 1130 bis 1132, Rdn. 24). Im Falle der „Leflunomid“-Entscheidung lag die Veröffentlichung des zu berücksichtigenden, nachveröffentlichten Standes der Technik allerdings nur eine Woche nach dem für das Streitpatent maßgeblichen Zeitrang. Vorliegend wurde die von der Klägerin herangezogene NiK11 dagegen 9 Jahre nach der NiK5 veröffentlicht, was dafür spricht, dass in dieser großen Zeitspanne eine immense Entwicklungsarbeit erforderlich war, um von dem in NiK5 genannten proBNP-Epitop 39-50 zu den monoklonalen Antikörpern der NiK11 zu gelangen, die spezifisch mit dem proBNP-Epitop 42-46 reagieren. Hinzu kommt, dass die NiK5 für einen solchen monoklonalen Antikörper weder Erfolgsaussichten formuliert noch Anregungen zu dessen Herstellung und Einsatz liefert. Anders als in der „Leflunomid“-Entscheidung kann vorliegend daher nicht davon ausgegangen werden, dass die NiK11 immanente Eigenschaften der in Druckschrift NiK5 gelehrt monoklonalen Antikörpern nachträglich belegt. Unbeachtlich dessen liefern die Daten der NiK11 keinen Beleg dafür, dass die monoklonalen Antikörper der NiK5 in der Lage gewesen sind eine proBNP-Subpopulation mit dem unmodifizierten Kernepitop 42-46 in Patientenproben nachzuweisen, da in NiK11 auf vorhandene oder fehlende Modifikationen der proBNP-Aminosäuren 42-46 nicht eingegangen wird (vgl. NiK11, S. 71. Fig.1). Aufgrund dessen würde selbst eine Berücksichtigung der NiK11 nicht in naheliegender Weise zur patentgemäßen Lösung führen.

Durch das Fehlen eines Hinweises in NiK5 auf die Bedeutung eines Epitops mit den proBNP-Aminosäuren 42-46, sowie hiergegen gerichteter monoklonaler Antikörper, kann entgegen der Auffassung der Klägerin auch nicht davon ausgegangen werden, dass - entsprechend dem patentgemäßen Merkmal 2. - ein r-Wert von $\geq 0,95$ für den Fachmann in Kenntnis von NiK5 naheliegend war.

2.4 Anregungen, Hinweise oder Anstöße, die in Richtung der im erteilten Patentanspruch 1 beschriebenen monoklonalen Antikörper weisen, findet der Fachmann auch in keinem der Dokumente NiK6 bis NiK9. Diese sind ausschließlich mit

dem Roche Elecsys® NT-proBNP Assay befasst, der auf dem Einsatz von zwei polyklonalen Antikörpern basiert, die gegen die proBNP-Aminosäuren 1-21 bzw. 39-50 gerichtet sind (vgl. NiK8, S. 977, li. Sp., erster Abs.). Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es im allgemeinen Bestreben des Fachmanns liegt die polyklonalen Antikörper der NiK8 in monoklonale Antikörper umzuwandeln, findet der Fachmann in der NiK8 keine Anregung dafür, welches konkrete Epitop für die monoklonalen Antikörper zu verwenden ist. Hierbei hilft auch der in NiK8 genannte Biomedica NT-proBNP Enzym Immunoassay nicht weiter. Dieser wird in der NiK8 mit dem Roche NT-proBNP Chemilumineszenz Immunoassay hinsichtlich der Aussagekraft beider Tests bei der Diagnostik von symptomatischen und asymptomatischen strukturellen Herzerkrankungen verglichen (vgl. NiK8, S. 976, li. Sp., Titel iVm die S. 976/977, übergreifender Abs. und S. 978, Fig. 1). Den Angaben in der NiK8 zufolge hat dieser Vergleich jedoch lediglich ergeben, dass die Tests auf sehr unterschiedlichen Methoden basieren und daher die damit ermittelten NT-proBNP-Werte stark voneinander abweichen, wobei mit dem Biomedica-Test wesentlich höhere Konzentrationen an NT-proBNP in Patientenproben nachgewiesen werden können als mit dem Roche-Test (vgl. NiK8, S. 978, re. Sp., erster vollständiger Satz iVm vorletzter Abs., Sätze 1 bis 3). Damit lehrt die NiK8 vom Roche-Assay sogar weg und richtet den Blick des Fachmanns eher auf den im Biomedica-Test verwendeten polyklonalen Antikörper, der mit den proBNP-Aminosäuren 8-29 reagiert (vgl. NiK8, S. 977, li. Sp., erster vollständiger Satz). Selbst die in NiK8 getroffene Aussage, dass der Roche-Assay anders als der Biomedica-Assay zwei Antikörper verwendet, die gegen den N-terminalen (Aminosäuren 1-21) sowie den mittleren Bereich von proBNP (Aminosäuren 39-50) gerichtet sind, führt den Fachmann entgegen der Auffassung der Klägerin nicht zum patentgemäßen Kernepitop 42-46 (vgl. NiK8, S. 978, re. Sp., vorletzter Abs., vierter und fünfter Satz). Denn der Hinweis auf „die Mitte“ („midregion“) von proBNP wird in NiK8 eindeutig mit der proBNP-Epitopregion 39-50 assoziiert. Eine weitergehende Einschränkung des Epitops auf „die Mitte“ des von den Aminosäuren 39-50 umspannten Bereichs, wie von der Klägerin vermutet, wird in der NiK8 dagegen weder direkt noch indirekt angesprochen und dem Epitop mit den proBNP-Aminosäuren 42-46 damit auch keine weitere Beachtung geschenkt. In der NiK8 wird zudem an keiner Stelle die Modifikation von Aminosäuren, die im Bereich der

jeweiligen Epitope liegen, thematisiert. Demzufolge findet der Fachmann auch in der NiK8 keine Informationen dazu, dass es für eine spezifischere Differenzierung der Herzinsuffizienz darauf ankommt, dass monoklonale Antikörper an ein unmodifiziertes proBNP-Epitop 42-46 binden. Auch für die Annahme der Klägerin, dass mit dem in der NiK8 verwendeten Roche-Assay nur eine bestimmte Fraktion von proBNP in Patientenproben bestimmt werde, fehlt in der NiK8 ein entsprechender Hinweis. Daraus ergibt sich, dass selbst eine kombinierte Betrachtung der Druckschriften NiK5 und NiK8 die im erteilten Patentanspruch 1 beschriebenen monoklonalen Antikörper nicht nahelegt.

Eine zusätzliche Berücksichtigung der weiteren Dokumente NiK6, NiK7 und/oder NiK9 führt zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage, da deren Inhalt nicht über den Inhalt der NiK8 hinausgeht.

2.5 Nachdem die Angriffe der Klägerin gegen die Rechtsbeständigkeit der Patentansprüche 2, 4, 6, und 7 inhaltlich nicht über die Angriffe gegen die Rechtsbeständigkeit des Patentanspruchs 1 hinausgehen, gelten die vorstehenden Ausführungen insoweit entsprechend.

3. Ein Nichtigkeitsgrund nach Art. II § 6 Abs. 1 IntPatÜG i.V.m. Art. 138 Abs. 1 EPÜ konnte somit nicht festgestellt werden. Die Klage war daher abzuweisen.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG iVm § 91 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG iVm § 709 ZPO.

IV.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift, die auch als elektronisches Dokument nach Maßgabe der Verordnung über den elektronischen Rechtsverkehr beim Bundesgerichtshof und Bundespatentgericht (BGH/BPatGERVV) vom 24. August 2007 (BGBl. I S. 2130) eingereicht werden kann, muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwältin oder Patentanwältin** oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwalt oder Patentanwalt** unterzeichnet oder im Fall der elektronischen Einreichung mit einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz oder mit einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur versehen sein, die von einer internationalen Organisation auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes herausgegeben wird und sich zur Bearbeitung durch das jeweilige Gericht eignet. Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes (www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schramm

Werner

Dr. Münzberg

Dr. Wagner

Dr. Philipps