



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
29. Juni 2004

3 Ni 39/03 (EU)

...

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 0 304 202 (DE 38 72 621)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 29. Juni 2004 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dipl.-Ing. Hellebrand sowie der Richter Dipl.-Chem. Dr. Niklas, Dipl.-Chem. Dr. Jordan, Brandt und Dipl.-Chem. Dr. Egerer

für Recht erkannt:

Das europäische Patent 0 304 202 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.

Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.

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

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 5. August 1988 unter Inanspruchnahme der Prioritäten der englischen Patentanmeldungen GB 8803000 vom 10. Februar 1988 und GB 8700558 vom 6. August 1987 angemeldeten und ua mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland erteilten Europäischen Patents 0 304 202 (Streitpatent), das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 38 72 621 geführt wird. Das in der Verfahrenssprache Englisch erteilte Streitpatent betrifft die "Determination of ambient concentrations of several analytes" und umfasst in der erteilten Fassung 11 Patentansprüche. Patentanspruch 1 lautet in deutscher Übersetzung:

1. Verfahren zur Bestimmung der umgebenden Konzentration mehrerer Analyten in einer flüssigen Probe mit einem Volumen von V Litern, das darin besteht, dass man ein Trägermittel mit mehreren unterschiedlichen Bindemitteln, von denen jedes zur reversiblen Bindung eines gegebenenfalls in der flüssigen Probe vorhandenen Analyten fähig und für jenen Analyten im Vergleich mit den anderen Komponenten der flüssigen Probe spezifisch ist, an mehreren voneinander beabstandeten Stellen derart belädt, dass jede Stelle nicht mehr als $0,1 V/K$ Mol eines einzelnen Bindemittels aufweist, wobei K Liter/Mol die Gleichgewichtskonstante des Bindemittels bezüglich des Analyten darstellt;
das beladene Trägermittel mit der zu analysierenden flüssigen Probe derart in Berührung bringt, dass jede der voneinander beabstandeten Stellen im gleichen Arbeitsgang mit der flüssigen Probe in Berührung gebracht wird, wobei die Menge der in der Probe eingesetzten Flüssigkeit derart ist, dass lediglich ein unwesentlicher Anteil an eventuell in der flüssigen Probe vorhandenem Analyten an das dafür spezifische Bindemittel gebunden wird, sowie
eine die Teilbesetzung der Bindemittel an den voneinander beabstandeten Stellen durch die Analyten darstellende Größe mittels einer kompetitiven oder nichtkompetitiven Testmethode unter Verwendung eines für jedes Bindemittel regiospezifischen Reagens misst, das dazu in der Lage ist, entweder die unbesetzten Bindestellen oder die besetzten Bindestellen an dem Bindemittel zu erkennen, wobei jenes regiospezifische Reagens mit einem Marker markiert ist, wodurch sich die Menge jenes Reagens an der entsprechenden Stelle messen lässt.

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 9 und der nebengeordneten Patentansprüche 10 und 11 wird auf die Streitpatentschrift verwiesen.

Die Klägerin macht geltend, das Streitpatent sei nicht patentfähig, weil es weder neu sei noch auf erfinderischer Tätigkeit beruhe und auch die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbare, dass ein Fachmann sie ausführen kann. Sie bezieht sich zur Begründung ua auf die Druckschriften bzw Dokumente:

- K3 Stellungnahme von Dr. Edwin F. Ullman (bezugnehmend auf K4 – K22),
- K7 US 4 301 115,
- K15 J.of Immunol. Methods 59 (1983) 39-47, "Quantitative slide micro-immunoenzymatic assay (Micro-SIA) for antibodies to particulate and non-particulate antigens",
- K16 GB 2 099 578 A,
- K17 Immunology 32 (1977) 309-318, "The binding constants of IgM rheumatoid factors and their univalent fragments for native and aggregated human IgM",
- K18 Biochem. J. 243 (1987) 449-455, "Quantitative analysis of the interaction between immune complex and CiQ complement subcomponent",
- K19 Litman et al, Clin. Chem. 29 1598-1603, "An internally referenced test strip immunoassay for morphine",
- K20 US 4,299,916,
- K21 Graphical sketch,
- K22 EP 015 687,
- K23 R.P.Ekins, Wiley New York 1985, S. 219-237, "Current Concepts and Future Developments", in Alternative Immunoassays, Chapter 13, W.P.Collins, ed.,
- K24 Sigma/Aldridge Katalog, "Methyl red",

- K25 J.Clin.Lab.Anal. 13 (1999) 180-187, "High-sensitivity dye binding assay for albumin in urine",
- K26 WO 84/01031 A1,
- K27 D'Auria, Biomed.Biophys.Res.Comm. 263 (1999) 550-553, "The fluorescence emission of the Apo-glucose oxidase from *Aspergillus niger* as probe to estimate glucose concentrations",
- K28 Webster's Int. Dictionary of the English language,
- K29 Internet: Ekins: Forum über Microarrays und Massenwirkungsgesetz,
- K30 Graphik der Seite 11 des Schriftsatzes der Beklagten vom 2. Juni 2004,
- K31 Gallo et al., 1981,
- K32 Speedball Nr C 6 Penpoint; www.scribblers.co.uk,
- K33 Ekins: Radioimmunity 239-55, 1979, "Assay design and quality control",
- K34 Ekins et al., *Analytica Chimica Acta*, vol. 227 (1989), 73-96: "Development of Microspot Multi-Analyte Ratiometric Immunoassay using dual Fluorescent-Labelled Antibodies",
- K34a Liste von Veröffentlichungen, in denen K34 zitiert wird;
- K34b Zusammenfassungen von Veröffentlichungen, in denen K34 zitiert wird;
- K35 Sokolowski/Wood, *Radioimmunoassay in Theorie und Praxis*, Ein Laborbuch für Anfänger und Fortgeschrittene, 1981, Seite 140-145 und 174/175,
- K35a Englische Fassung von K35.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 304 202 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte verteidigt das Streitpatent mit den Patentansprüchen 1 bis 11 in der Fassung gemäß mit Schriftsatz vom 9. Februar 2004 eingereichtem Haupt- und Hilfsantrag und beantragt,

die Klage abzuweisen, soweit sie sich gegen die Patentansprüche in der Fassung gemäß Haupt- und Hilfsantrag richtet.

Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag lautet:

- "1. A method for determining the ambient concentrations of a plurality of analytes in a liquid sample of volume V litres, comprising loading a plurality of different binding agents, each being capable of reversibly binding an analyte which is or may be present in the liquid sample and is specific for that analyte as compared to the other components of the liquid sample, onto a support means at a plurality of spaced apart locations each having a size of less than 1 mm^2 such that each location has not more than $0.1 V/K$ moles of a single binding agent, where K litres/mole is the equilibrium constant of the binding agent for the analyte; contacting the loaded support means with the liquid sample to be analysed, such that each of the spaced apart locations is contacted in the same operation with the liquid sample, the amount of liquid used in the sample being such that only an insignificant proportion of any analyte present in the liquid sample becomes bound to the binding agent specific for it, and measuring a parameter representative of the fractional occupancy by the analytes of the binding agents at the spaced apart locations by a competitive or non-competitive assay technique using a site-recognition reagent for each binding agent capable of recognising either the unfilled binding sites or the filled binding sites on the binding agent, said site-recognition reagent being la-

belled with a marker enabling the amount of said reagent in the particular location to be measured."

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag lautet:

- "1. A method for determining the ambient concentrations of a plurality of analytes in a liquid sample of volume V litres, comprising
loading a plurality of different binding agents, each being capable of reversibly binding an analyte which is or may be present in the liquid sample and is specific for that analyte as compared to the other components of the liquid sample, onto a non-porous support means at a plurality of spaced apart locations each having a size of less than 1 mm^2 such that each location has not more than $0.1 V/K$ moles of a single binding agent, where K litres/mole is the equilibrium constant of the binding agent for the analyte;
contacting the loaded support means with the liquid sample to be analysed, such that each of the spaced apart locations is contacted in the same operation with the liquid sample, the amount of liquid used in the sample being such that only an insignificant proportion of any analyte present in the liquid sample becomes bound to the binding agent specific for it, and
measuring a parameter representative of the fractional occupancy by the analytes of the binding agents at the spaced apart locations by a competitive or non-competitive assay technique using a site-recognition reagent for each binding agent capable of recognising either the unfilled binding sites or the filled binding sites on the binding agent, said site-recognition reagent being labelled with a marker enabling the amount of said reagent in the particular location to be measured."

Wegen des Wortlauts der jeweils auf Patentanspruch 1 mittelbar oder unmittelbar zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 9 sowie der nebengeordneten Patentansprüche 10 und 11 wird auf die Verfahrensakten verwiesen.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und hält das Streitpatent in dem verteidigten Umfang für patentfähig. Sie stützt ihr Vorbringen ua auf folgende Dokumente:

- HE-1 Kurzfilm der Boehringer Mannheim als CD-ROM,
- HE-2 Anal.Chem. (1954) 1190-1192,
- HE-3 Berson and Yalow, in: "The Hormones", Pincus, Thimann, Astwood, eds., 1964, S 557-577, insbes. S 570-572,
- HE-4 Berson and Yalow, in: "Peptide Hormones", Berson and Yalow, eds., North-Holland Publ.Co. Amsterdam, London 1973, S 84-120, insbes. S 111-116.
- HE-5 Compendium of Analytical Nomenclature, Definitive Rules 1987, Blackwell Scientific Publications Oxford 1987, S 5,6 sowie 35,36.
- HE-6 International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology, 2nd ed., International Organization for Standardization 1993, S 39,
- HE-9 I.Roitt "Essential Immunology", Blackwell Scientific Publications, 8. Aufl. S 90-91,
- HE-10 US 4 591 570,
- HE-11 Erklärung von Prof. I.M. Roitt an das USPTO,
- HE-12 Erklärung von Dr. Johann Berger, Boehringer Mannheim GmbH, Tutzing, an das USPTO,
- HE-13 Ekins, Proteins and Polypeptide Hormones 3, Margoulies M. (ed), Experta Medica Foundation, Amsterdam, p. 672-682, (1968), "Problems of sensitivity with special Reference to optimal conditions",
- HE-14 Ergänzende Erklärung von Prof. Ekins vom 27. Mai 2004,

- HE-15 Erklärung von Dr. Berger zum Verfahren 3 Ni 39/03,
HE-16 M. G. Weller, Anal Bioanal Chem (2003) 375:15-17, "Classification of protein microarrays and related techniques".

Entscheidungsgründe

Die zulässige Klage erweist sich als begründet.

Der geltend gemachte Nichtigkeitsgrund führt zur Nichtigkeitsklärung des Streitpatents mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland, Art II § 6 Abs 1 Nr 1 Nr 2 IntPatÜG, Art 138 Abs 1 lit a), b), Art 52, 54, 56 EPÜ.

I.

1. Das Streitpatent betrifft die Bestimmung der umgebenden Analytkonzentrationen in Flüssigkeiten, z.B. die Bestimmung von Analyten wie Hormone, Proteine und andere in biologischen Flüssigkeiten, wie Körperflüssigkeiten, natürlich vorkommende oder künstliche vorhandene Substanzen. Nach der Streitpatentschrift wird dabei von der WO 84/01031 A1 ausgegangen, wonach die Konzentration eines Analyten in einem Fluid über die Teilbelegung der Bindungsstellen am Bindemittel bestimmt wird unter Einsatz nur einer Spurenmenge eines Bindemittels, zB eines für den Analyten spezifischen Antikörpers, so dass die Konzentration des freien (ungebundenen) Analyten durch die Zugabe des Bindemittels nicht wesentlich herabgesetzt wird und die Teilbelegung der Bindungsstellen des Bindemittels vom absoluten Volumen des Fluids sowie von der Absolutmenge des Bindemittels unabhängig ist. Weiterer Ausgangspunkt ist die GB 2099578 A, in der eine Vorrichtung für Immunoassays mit an einer Mehrzahl von abgegrenzten Stellen eines porösen Trägers gebundenen Antigenen oder Immunglobulinen zur Erstellung eines Antikörperprofils einer Blutprobe offenbart wird, wobei die Menge an Antigen pro Stelle allerdings genügend gross sein muss, um die gesamte Menge des Analyten zB. Antikörper zu binden (Streitpatentschrift S 2 Z 11 bis Seite 3 Z 24).

2. Die Aufgabe des Streitpatents soll darin bestehen, Immunoassays mit hoher Empfindlichkeit bereitzustellen (vgl Streitpatentschrift S 3 Z 28 bis 29).

3. Zur Lösung beschreibt Patentanspruch 1 in der gemäß Hauptantrag verteidigten Fassung

1. A method for determining the ambient concentrations of a plurality of analytes in a liquid sample of volume V litres, comprising
 2. loading a plurality of different binding agents onto a support means at a plurality of spaced apart locations,
 - 2.1 each binding agent is capable of reversibly binding an analyte which is or may be present in the liquid sample and is specific for that analyte as compared to the other components of the liquid sample,
 - 2.2 each location has a size of less than 1 mm^2
 - 2.3 such that each location has not more than $0.1 V/K$ moles of a single binding agent, where K litres/mole is the equilibrium constant of the binding agent for the analyte,
 3. contacting the loaded support means with the liquid sample to be analysed, such that each of the spaced apart locations is contacted in the same operation with the liquid sample,
 4. the amount of liquid used in the sample being such that only an insignificant proportion of any analyte present in the liquid sample becomes bound to the binding agent specific for it,
 5. measuring a parameter representative of the fractional occupancy by the analytes of the binding agents at the spaced apart locations by a competitive or non-competitive assay technique,
 - 5.1 using a site-recognition reagent for each binding agent capable of recognising either the unfilled binding sites or the filled binding sites on the binding agent,

5.2 said site-recognition reagent being labelled with a marker enabling the amount of said reagent in the particular location to be measured.

Gelöst wird die Aufgabe gemäß Patentansprüchen 10 sowie 11 in der gemäß Hauptantrag verteidigten Fassung des weiteren durch

- A) a device for use in determining the ambient concentrations of a plurality of analytes in a liquid sample of volume V litres, comprising
- B) a solid support means
- C) having located thereon at a plurality of spaced apart locations a plurality of different binding agents,
 - C.1) each location having a size of less than 1 mm,
 - C.2) each location having not more than $0.1 V/K$ moles of a single binding agent, where K litres/mole is the equilibrium constant of that binding agent for reaction with the analyte to which it is specific,
 - C.3) each binding agent being capable of reversibly binding an analyte which is or may be present in the liquid sample and is specific for that analyte as compared to the other components of the liquid sample.

sowie durch

- a) a kit for use in determining the ambient concentration of a plurality of analytes in a liquid sample of volume V litres,
- b) a solid support means,
- c) having located thereon at a plurality of spaced apart locations a plurality of different binding agents,
 - c.1) each location having not more than $0.1 V/K$, preferably less than $0.01 V/K$, moles of a single binding agent, where K li-

tres/mole is the equilibrium constant of that binding agent for reaction with the analyte to which it is specific,

- d) each binding agent being capable of reversibly binding an analyte which is or may be present in the liquid sample and is specific for that analyte as compared to the other components of the liquid sample,
- e) a plurality of standard samples containing known concentrations of the analytes whose concentrations in the liquid sample are to be measured,
- f) a set of labelled site-recognition reagents for reaction with filled or unfilled binding sites on the binding agents.

II.

Der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 11 der gegenüber dem Streitpatent geänderten Fassungen gemäß Haupt- und Hilfsantrag erweist sich als nicht patentfähig, da er gegenüber der Druckschrift K23 in Verbindung mit den Druckschriften K26 sowie HE-10 nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruht.

1. Die Änderungen in der Fassung gemäß Hauptantrag gegenüber der erteilten Fassung durch Einschränkung der Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 9 sowie 10 und 11 durch Aufnahme jeweils des Merkmals 2.3 betreffend die Spotgröße für ein Bindemittel von weniger als 1 mm^2 ergeben sich unmittelbar aus der Beschreibung des Streitpatents (vgl S 6 Z 4 bis 6) und sind zulässig.

Auch das in den Patentansprüchen gemäß Hilfsantrag demgegenüber hinzugekommene Merkmal "non-porous support" ergibt sich aus der Beschreibung des Streitpatents (vgl S 5 Z 1 bis 2) und ist daher zulässig.

2. Die Ausführbarkeit der Lehre des Streitpatents, die seitens der Klägerin hinsichtlich Größe und Anzahl von Microspots in sogenannten Microarrays mit 1000 und mehr Bindemittelsots bemängelt wird (vgl. Schrifts. d. Kl. v. 15. Oktober 2003 S. 33 bis 34), ist anzuerkennen. Denn am Prioritätstag des Streitpatents standen sowohl handelsübliche Mikropipetten bzw. -spritzen, beispielsweise von der Firma Hamilton mit Auftragsvolumina von 0,1 Microliter, als auch geeignete handelsübliche Träger zur Verfügung (vgl. K16 S. 6 Z. 61 bis 63, entgegen Schrifts. d. Kl. v. 15. Oktober 2003 S. 22 Abs. 2 bis S. 23 Abs. 1). Darüber hinaus gibt die Druckschrift HE-10 die Anleitung, aus kommerziellen Mikropipetten aus Glas dünnere Pipetten herzustellen, mit deren Hilfe dann sogar so geringe Volumina wie 5 Nanoliter auf geeignete Glaträger applizierbar sind (vgl. HE-10 Sp. 5 Z. 20 bis 30).

Zudem kann wegen BGH GRUR 2001, 813 – Taxol dahinstehen, ob das beanspruchte Verfahren für jedwede Größenordnung von Bindemittelsots und damit verbunden nicht nur für jedwede Variante eines Immunoassays sondern auch für jedwedes Paar aus Bindemittel und Analyt beliebiger natürlicher oder synthetischer chemischer Verbindungen oder biologischen Materials ausführbar ist.

3. Dem Gegenstand des Streitpatents nächstliegend ist jener Stand der Technik, der sich aus der vorveröffentlichten Druckschrift K23 ergibt.

Die K23 beschreibt unter anderem die Simultanbestimmung einer Mehrzahl von Analyten in einem Probenvolumen mittels für die jeweiligen Analyten spezifischer, voneinander beabstandet auf einem Träger gebundener Antikörper als Bindemittel und damit die Merkmale 1, 2, 2.1 und 3 (vgl. K23 S. 235 Z. 6 bis 9 iVm Fig. 11 a,b nebst Legende). Als zur Detektion besonders vorteilhaft wird darin die Fluoreszenztechnik herausgestellt, wobei in einem nicht-kompetitiven Testverfahren durch Zugabe einer Mischung von für jedes Bindemittel spezifisch fluoreszenzmarkierter anti-idiotypischer Antikörper als Reagenz die Teilbesetzung der Bindemittel durch die betreffenden Analyten ermittelt und hieraus die Analytkonzentration bestimmt werden kann (Merkmale 5, 5.1 und 5.2 – vgl. K23 S. 235 Z. 6 bis 12, bes. Z. 9 bis 12 iVm S. 233 von unten gezählte Z. 9 bis 2).

Das Merkmal 4 ergibt sich für den Fachmann aus der K23 bereits aus dem Hinweis, nur eine verschwindend kleine Bindemittelmenge einzusetzen in Verbindung mit dem diesbezüglichen Querverweis auf die britische Priorität 8224600 der K26 und dem dort näher beschriebenen sogenannten "ambient analyte immunoassay" (vgl K23 S 233 Mitte d le Abs), wonach sich die Menge bzw. die Konzentration des zu bestimmenden Analyten beim Bindungstest nur unwesentlich ändern darf (vgl K26 Anspr 1).

Bei in nur sehr geringer Menge bzw. Konzentration in Körperflüssigkeiten vorkommenden Analyten impliziert diese Vorbedingung ein geeignetes, ausreichendes Probenvolumen.

Ob sich unmittelbar aus der K23 auch eine Spotgröße von weniger als 1 mm² (Merkmal 2.2) sowie eine Bemessungsregel < 0.1 V/K für die Menge des Bindemittels pro Spot (Merkmal 2.3) entnehmen lassen und damit dem beanspruchten Verfahren bereits die Neuheit fehlt, kann dahinstehen.

Damit erübrigt sich nach Ansicht des Senats auch eine Auseinandersetzung mit der Frage, ob, wie die Klägerin unter Verweis auf die Rechtsprechung zur Neuheit von Bereichsangaben geltend gemacht hat (vgl Schrifts d KI v 2. Juni 2004 S 17 Abs 2.3), durch die K23 allein schon wegen der bloßen Angabe des Teilbereichs einer gegen Null gehenden Bindemittelmenge der Teilbereich des Merkmals 2.3 vorweggenommen ist, oder ob auf vorliegendem Fall die seitens der Beklagten angezogenen BGH-Entscheidungen "Etikettiermaschine" und "Legierungen" anzuwenden sind, wonach sich von einer neuheitsschädlichen Vorwegnahme eines Erfindungsgedankens dann nicht sprechen lässt, wenn sich ein gewünschtes Ergebnis ohne Kenntnis der neuen Lehre, hier die fragliche Bemessungsregel, überhaupt nicht oder im Einzelfall nur zufällig, aber nicht gezielt wiederholbar erreichen lässt (vgl Schrifts d Bkl v 9. Februar 2004 S 33 Abs 2 ff).

Denn unter Berücksichtigung der Aufgabe, die darin besteht, hochempfindliche Immunoassays bereitzustellen (vgl StreitPS S 3 Z 28 bis 29), konnte der Fachmann, ein (Bio-)Analytiker mit einer Hochschulausbildung in Chemie, Biologie oder Biochemie, der von Berufs wegen mit der praktischen Entwicklung von analytischen

Messverfahren von biologischen Verbindungen, insbesondere von Immuntests befasst ist (vgl. Schrifts. d. Bkl. v. 9. Februar 2004 S. 7 Abs. 3, sowie Schrifts. d. Kl. v. 2. Juni 2004 S. 20 Ie Abs.), ausgehend von der K23 ohne erfinderisches Zutun zu den übrigen Merkmalen 2.2 und 2.3 und damit zur Lehre des Patentanspruchs 1 gemäß Streitpatent gelangen.

Ausgangspunkt in der K23 ist für den Fachmann die anhand mehrerer Textstellen und damit deutlich entnehmbare Anweisung, eine verschwindend geringe bzw. eine gegen Null gehende Menge Antikörper einzusetzen für jene Fälle, in denen der Antikörper als Bindemittel unmarkiert und der Analyt markiert ist, und zwar unabhängig, ob der Anteil an gebundenem oder an freiem markiertem Analyt gemessen wird, oder in den Fällen, in denen der Antikörper als Bindemittel markiert ist und der Anteil an freiem Antikörper bestimmt wird (vgl. K 23 S. 223 Fig. 3, S. 224 Abs. 2 S. 225 Fig. 5 S. 233 Ie Abs. etwa Mitte). Diese Anweisung steht in der K23 in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Ziel, die Nachweisempfindlichkeit zu optimieren bzw. noch weiter zu erhöhen (vgl. K23 S. 221 Abs. 3 iVm S. 222 Fig. 1, S. 224 Abs. 2 und 3 sowie S. 228 Abs. 1), und damit in Übereinstimmung mit der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabenstellung.

Nach Ansicht des Senats reicht diese deutliche Anweisung in der K23, eine gegen Null gehende Bindemittelmenge, speziell Antikörper, einzusetzen, jedenfalls bereits aus, um ohne erfinderisches Zutun zur Bemessungsregel $< 0,1 \text{ V/K}$ und damit zum Merkmal 2.3 gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag zu gelangen. Denn, wie in der K23 gezeigt ist, öffnet sich etwa bei einer der Beziehung $0,1 \text{ V/K}$ entsprechenden Antikörpermenge für Immunoassays in Abhängigkeit von der Gleichgewichtskonstanten bzw. Assoziationskonstanten gerade jener Zielbereich der Nachweisempfindlichkeit, den es gilt, mit Hilfe verbesserter Marker und Detektionssysteme, beispielsweise mit Hilfe fluoreszenzmarkierter Reagenzien, zu erschließen (vgl. K23 S. 228 iVm S. 226 Fig. 6).

Grundlage hierfür ist die Aussage in der K23, dass die Nachweisempfindlichkeit für einen Analyten eine Funktion der Gleichgewichts- bzw. Assoziationskonstanten K des Antikörpers und des betreffenden Analyten ist, und zwar des Reziprok-

werts von K (vgl K23 S 226 Fig 6 Legende Z 1 bis 2). Durch Multiplikation des Reziprokwerts $1/K$ (Dimension: moles/litre) mit dem Probenvolumen V (Dimension: litre) erhält man daraus die Analytmenge der Dimension mole und damit in Form einer vom Volumen unabhängigen Größe.

Die K26 und das dort verwendete Prinzip des "ambient analyte immunoassays", auf das in K23 verwiesen wird (vgl aaO S 233 le Abs), leitet den Fachmann wiederum an, das Bindemittel in einer Spurenmenge einzusetzen, die nur einen unwesentlichen Einfluss auf die Gesamtkonzentration des Analyten hat, und die deshalb sehr viel kleiner als die Menge des Analyten zu wählen ist, und zwar auch für den Fall oberflächengebundener Mehrfachtests (vgl K26 Anspr 1 iVm S 5 Z 23 bis S 6 Z 8). Daraus ergibt sich, dass unter einer gegenüber der im Probenvolumen V vorhandenen Analytmenge verschwindend kleinen Menge bzw. Spurenmenge an Bindemittel weitaus weniger als 10 % der im Gleichgewicht befindlichen freien, dh ungebundenen Analytmenge zu verstehen ist. Damit muss der demgemäß zu unterschreitende Bindemittelwert jedenfalls beträchtlich unterhalb eines Wertes von $< 0,1 V/K$ liegen.

Der Fachmann gelangt somit ausgehend von der Anweisung in K23, eine verschwindend geringe bzw. eine gegen Null gehende Bindemittelmenge einzusetzen, sowie in Kenntnis der zur Gleichgewichtskonstanten K umgekehrt proportionalen Nachweisempfindlichkeit des Analyten nach Multiplikation mit dem Probenvolumen V zu einer volumenunabhängigen Menge an Bindemittel, die mindestens weniger als das 0,1-fache der nachzuweisenden Menge des Analyten betragen sollte, auf naheliegende Weise zur betreffenden Bemessungsregel und damit zum Merkmal 2.3.

Dementsprechend ergibt sich bei der in K23 angestrebten Nachweisempfindlichkeit von weit unter 10^7 Analytmolekülen aufgrund des Prinzips des "ambient analyte immunoassay" eine noch viel geringere Zahl von Bindemittelmolekülen, für die dann zwangsläufig auch nur eine äußerst kleine Spotfläche erforderlich ist. Im Hinblick auf die bekannte besondere Leistungsfähigkeit der Fluoreszenzmarkierungstechnik (vgl K23 S 228 Abs 1 sowie S 229 le Abs bis S 230 Abs 1 iVm S 233 le

Abs sowie S 235 Abs 2) gelangt der Fachmann sogar in den Bereich von weniger als 10^3 Analytmoleküle pro Milliliter, was wiederum eine noch beträchtlich geringere Anzahl von Molekülen an Bindemittel impliziert, die dann wegen der bekanntlich im Nanometerbereich liegenden Molekülgröße von Antikörpern zwangsläufig eine Spotgröße von weniger als 1 mm^2 erforderlich macht.

Selbst wenn aus der K23 keine konkreten Zahlenwerte zur Spotfläche bei einer Mehrfachanordnung (Multiarray) von Bindemitteln hervorgehen, sind dem Fachmann am Prioritätstag des Streitpatents bereits Immuntestvorrichtungen nach dem Multiarray-Prinzip bekannt, in denen Spotgrößen von weniger als 1 mm^2 realisiert worden sind und die sich ihm besonders für den Fall verschwindend geringer Bindemittelmengen der K23 ohnehin als Vorbild angeboten haben. Aus der von der Beklagten eingeführten HE-10, die sich mit der Bestimmung von Antigenen ua mit Hilfe trägergebundener monoklonaler Antikörper befasst, ergeben sich beispielsweise Spotgrößen von 0,25 mm Durchmesser, was einer Fläche von unter $0,1 \text{ mm}^2$ entspricht (vgl HE-10 insbes Sp 7 Z 52 bis 68 iVm Sp 6 Z 47 bis 50). Damit gelangt er ausgehend von der K23 und dem Merkmal 2.3 auf naheliegende Weise und damit ohne erfinderisches Zutun auch zu dem Merkmal 2.2.

Der Ansicht der Beklagten, der Fachmann habe keinen Anlass gehabt, ausgehend von der Lehre der K23 betreffend trägergebundene Multianalyte-Assays den Größenbereich der Bindemittelsots kleiner als 1 mm^2 zu wählen insbesondere mit dem Ziel einer weiteren Erhöhung der Empfindlichkeit (vgl Schrifts d Bkl v 9. Februar 2004 S 34 Abs 1 ff), kann sich der Senat nicht anschließen.

Denn gerade unter Berücksichtigung der vorliegenden Aufgabe und der Lehre der K23, für bestimmte Immunoassays zum Zweck der Erhöhung der Nachweisempfindlichkeit die Bindemittelmenge gegen Null hin zu optimieren, macht es keinen Sinn, wenige Moleküle auf einer unverhältnismäßig großen Fläche verteilt zu binden. Vielmehr wird der Fachmann im Fall eines trägergebundenen Multianalyt-Assays schon deshalb die Spots so klein wie möglich gestalten, um das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Empfindlichkeit zu verbessern, wozu ihm, falls überhaupt erforderlich, wiederum die K23 die Anregung liefert (vgl K23 S 235 Abs 2 Satz 1 und 2 iVm S 232 le Satz bis S 233 Z 3).

Aber auch bei einer Ausgestaltung des Verfahrens gemäß Patentanspruch 1 mit einem oder mehreren der Merkmale der Unteransprüche 2 bis 9 ist erfinderisches Zutun nicht zu erkennen.

Die Verwendung von weniger als 0,01 V/K Mol eines Bindemittels pro Spot und damit das Merkmal gemäß Patentanspruch 2 ergibt sich bereits aus der Bedingung des sogenannten "ambient analyte immunoassay" der K26, wonach sich die Menge des freien Analyten durch die Immunreaktion, dh die Bindung an den trägergebundenen Antikörper, höchstens unwesentlich ändern darf (vgl K26 Anspr 1). Um diese Bedingung zu erfüllen, muss die Menge des Bindemittels pro Spot nicht nur beträchtlich unter 10 % sondern unter 1 % der Menge des Analyten liegen. Auf die betreffenden Ausführungen zum Merkmal $< 0,1$ V/K des Patentanspruchs 1 wird vollumfänglich verwiesen.

Die Werte der Gleichgewichtskonstanten für die Bindemittel gemäß den Patentansprüchen 3 und 4 liegen im Bereich der Figur 6 in K23 und insbesondere für den Anwendungsfall trägergebundener Antikörper als Bindemittel und Antigenen als Analyten im Blickfeld des Fachmanns (vgl K 23 Fig 6 rechter Teil iVm der Legende).

Bei dem Grenzwert für das Volumen der einzusetzenden Probenflüssigkeiten gemäß der Patentanspruch 5 handelt es sich um einen großzügig gewählten Wert, der die erfinderische Tätigkeit nicht zu begründen vermag und dem im Hinblick auf die Volumenunabhängigkeit der Bedingung für die Bindemittelmenge ohnehin keine Bedeutung beizumessen ist. Entsprechendes gilt für den Bereich gemäß Patentanspruch 6, der zudem bereits durch den experimentellen Teil der K26 nahegelegt ist (vgl K26 S 7 Z 8 bis 20).

Was die Merkmale der Patentansprüche 8 und 9 anbelangt, so handelt es sich um eine in der K23 bevorzugte Anwendung sowie um die dabei zur Erhöhung der Nachweisempfindlichkeit einzusetzende Detektionstechnik (vgl K23 S 233 le Abs bis S 235 einschl Fig 11).

Entsprechendes gilt für eine Vorrichtung gemäß Patentanspruch 10 sowie ein Kit gemäß Patentanspruch 11. Diese Patentansprüche weisen mit Ausnahme der Standardlösungen der Analyten sowie einem Satz markierter spotspezifischer Reagenzien im Fall eines Kits gemäß Patentanspruch 11 keine über die Verfahrensansprüche hinausgehenden gegenständlichen Merkmale auf.

Die Bereithaltung geeigneter Standardlösungen in einem diagnostischen Testkit versteht sich für den Fachmann von selbst. Sie ergibt sich jedoch zudem auch aus der K26 (vgl aaO S 6 ff Beispiel 2).

Die Anwendung eines Satzes markierter spotspezifischer Reagenzien als Bestandteil eines diagnostischen Kits ergibt sich ebenfalls unmittelbar aus der K23 (vgl aaO S 235 Abs 2 iVm S 233 von unter gezählte Z 9 bis 2).

4. Die von der Beklagten hilfsweise verteidigte Fassung der Patentansprüche erweist sich ebenfalls als nicht bestandsfähig.

Die gemäß Hilfsantrag verteidigte Fassung unterscheidet sich von der Fassung gemäß Hauptantrag allein durch das zusätzlich aufgenommene Merkmal eines nicht-porösen Trägers.

Die Patentfähigkeit lässt sich auch durch dieses Merkmal nicht herbeiführen, was sich bereits daran erkennen lässt, dass zur Herstellung einer Multiarrayvorrichtung gemäß HE-10, in der Spotflächen von weniger als $0,1 \text{ mm}^2$ mit jeweils unterschiedlichen Antikörpern belegt werden, ein dünnes Glasplättchen und damit ein nicht-poröser Träger verwendet wird (vgl HE-10 Sp 6 Z 31 bis 33).

Aber auch aus der K26 sind, wie auch im Streitpatent, als Trägermaterial unter anderem Polystyrol oder andere Kunststoffe beschrieben (vgl K26 S 4 Z 9 bis 15 iVm S 6 Beispiel 1 Z 26), die jedenfalls für eine Anwendung als Trägermaterialien in nicht-poröser Form handelsüblich sind.

Einem Verfahren gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag mangelt es damit ebenfalls an der zur Patentierung erforderlichen erfinderischen Tätigkeit.

Entsprechendes gilt für die darauf rückbezogenen Unteransprüche 2 bis 9 sowie für die nebengeordneten Patentansprüche 10 und 11.

Auf die jeweiligen Ausführungen zum Hauptantrag wird vollinhaltlich verwiesen.

5. Bei dieser Sachlage brauchte auf die weiteren von der Klägerin eingeführten Druckschriften nicht eingegangen zu werden.

Aus dem Inhalt der seitens der Beklagten vorgelegten Druckschriften und Stellungnahmen ergeben sich auch keine Anhaltspunkte, die den Senat zu einem anderen Ergebnis gelangen lassen könnten. Dies gilt insbesondere auch für die Erklärungen HE-11, HE-12 sowie HE-14 und HE-15, aus denen unter anderem zu entnehmen ist, dass vor dem Prioritätstag und sogar noch geraume Zeit danach die Arbeiten von Professor Roger Ekins in der Fachwelt nicht die angemessene Würdigung erfahren hätten.

Unbeachtlich ist auch die unter Bezugnahme auf gegenüber dem Prioritätstag des Streitpatents nachveröffentlichte Arbeiten gestützte Würdigung von Professor Roger Ekins in der Druckschrift HE-16 (vgl aaO S 15 li Sp Abs 1). Jedenfalls ergibt sich daraus nicht die Schlussfolgerung, dass den vorveröffentlichten Arbeiten keine Beachtung beizumessen sei und die Fachwelt davon auch keine Kenntnis genommen habe.

Ausschlaggebend ist nach Ansicht des Senats vielmehr, dass die Fachwelt vom Inhalt der vorveröffentlichten Druckschriften K23 und K26 jedenfalls Kenntnis nehmen konnte und, nach den Ausführungen der Beklagten, auch Kenntnis genommen hat, wenngleich nicht mit Zustimmung, und dass sie, bei entsprechender Anwendung, ohne weiteres zu dem Gegenstand des Streitpatents hätte gelangen können.

III.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs 2 PatG in Verbindung mit § 91 Abs 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs 1 PatG in Verbindung mit § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Hellebrand

Dr. Jordan

Dr. Niklas

Brandt

Dr. Egerer

Pü