



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am  
27. Januar 2009

3 Ni 78/06 (EU)

---

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

**betreffend das europäische Patent 0 430 402**

**(DE 690 32 920.2)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 27. Januar 2009 unter Mitwirkung der Vorsitzenden Richterin Dr. Schermer, des Richter Engels, der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, des Richters Dipl.-Chem. Dr. Gerster und der Richterin Dr. Schuster

für Recht erkannt:

1. Die Klage wird abgewiesen.
2. Die Klägerin trägt die Kosten des Rechtsstreits.
3. Das Urteil ist hinsichtlich der Kosten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

**Tatbestand**

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des am 8. August 1990 unter Inanspruchnahme der amerikanischen Prioritäten US 444669 vom 1. Dezember 1989 und US 497098 vom 20. März 1990 beim Europäischen Patentamt angemeldeten Patentes EP 0 430 402 B1 (Streitpatent), dessen Erteilung mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland am 27. Januar 1999 bekannt gemacht und das im Einspruchsverfahren beschränkt aufrecht erhalten wurde. Vom Deutschen Patent- und Markenamt wird es unter der Nummer 690 32 920 geführt. Das Streitpatent betrifft „Verfahren und Zusammensetzungen für chromosomenspezifische Färbung“ und umfasst für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland 4 Patentansprüche, die in der geänderten Fassung in der deutschen Übersetzung gemäß der EP 0 430 402 B2 folgendermaßen lauten:

1. Verfahren zum Färben von chromosomalem Ziel-Material basierend auf der Nukleinsäuresequenz, um in einer Interphasenzelle eine oder mehrere genetische Translokationen, welche mit chromosomalen Anomalien identifiziert werden, nachzuweisen, wobei das Verfahren außerhalb des menschlichen Körpers durchgeführt wird und die Schritte
  - a) des in-situ-Hybridisierens eines heterogenen Gemisches zweier oder mehrerer Nukleinsäuresonden für das menschliche Genom, die jeweils eine Komplexität von 50 kb bis 10 Mb aufweisen, welche Sonden Nucleinsäuresequenzen enthalten, die im Wesentlichen zu Nukleinsäuresequenzen komplementär sind, welche Bruchstellenregionen, von denen bekannt ist, dass sie mit genetischen Umordnungen assoziiert sind, flankieren und/oder sich teilweise oder völlig darüber erstrecken, wobei jede Sonde mit einem Fluorochrom unterschiedlicher Farbe markiert ist, mit der chromosomalen Ziel-DNA und
  - b) des Beobachtens der Nachbarschaft oder des Überlappens der durch jede Sonde gefärbten Regionen, wodurch der Nachweis einer Translokation ermöglicht wird, umfasst.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Beobachten des Überlappens der durch jede Sonde gefärbten Regionen die Bestimmung eines anderen Farbsignals als das eines Fluorochroms auf einer der Sonden beinhaltet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die genetischen Umordnungen als CML und/oder ALL identifiziert werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die genetischen Umordnungen als Burkitt-Lymphom identifiziert werden.

Die Klägerin macht als Nichtigkeitsgründe geltend, die von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltenen Ansprüche enthielten eine unzulässige Erweiterung des Gegenstandes der Anmeldung, der Lehre des Streitpatents mangle es zudem an der Neuheit und erfinderischen Tätigkeit. Auch die Offenbarung der beanspruchten Lehre sei nicht so deutlich und vollständig, dass ein Fachmann sie nacharbeiten könne. Zur Begründung verweist sie u. a. auf folgende Entgegenhaltungen und Dokumente:

- N3 Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamtes vom 20. August 2002 über das Streitpatent
- D1 Lichter, P. et al., PNAS 1988, 85, S. 9664 bis 9668
- D2 Hopmann, A.H.N. et al., Histochemistry 1986, 85, S. 1 bis 4
- D3 Landegent, J.E. et al., Hum. Genet. 1987, 77, S. 366 bis 370
- D4 Pinkel, D. et al., PNAS 1986, 83, S. 2934 bis 2938
- D5 Cremer, T. et al., Hum. Genet. 1986, 74, S. 346 bis 352
- D6 Nederlof, P.M. et al., Cancer Genet. Cytogenet. 1989, 42, S. 87 bis 98
- D7 Cremer, T. et al., Hum. Genet. 1988, 80, S. 235 bis 246
- D8 Rappold, G.A. et al., Hum. Genet. 1984, 67, S. 317 bis 325
- D9 Pinkel, D. et al., PNAS 1988, 85, S. 9138 bis 9142

- Anlage 1 Britten, R.J. et al., Methods of Enzymol., 1974, 29, S. 363 bis 418
- Anlagen 2 und 2.1 Versuche mit ETV6
- Anlage 3 Auszug aus der Klageschrift mit Verweis auf RepeatMasker
- Anlage 4 Nieselt-Gutachten aus Klage
- Anlage 5 Stand der Technik bei Burkitt-Lymphom

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 0 430 402 B2, wie von der Einspruchsabteilung aufrechterhalten, mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in vollem Umfang für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Nichtigkeitsklage abzuweisen.

Sie verteidigt das Streitpatent hilfsweise mit den Patentansprüchen gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 3, jeweils eingereicht mit Schriftsatz vom 19. Januar 2009 und verweist zur Stützung ihres Vorbringens auf die Dokumente

Anlage B1: Merkmalsanalyse des Patentanspruchs 1 der DE '920

Anlage B2: Horst Ibelgaufts „Gentechnologie von A - Z“, 1990, Seite 297

Anlage B3: Gutachten von Prof. Dr. Fonatsch vom 21. Juni 2007

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Parteien sowie des Wortlauts der weiteren hilfsweise geltend gemachten Patentansprüche wird auf den Akteninhalt verwiesen.

### **Entscheidungsgründe**

Die gegen den deutschen Teil des Streitpatents EP 0 430 402 gerichtete und auf die Nichtigkeitsgründe der fehlenden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a) EPÜ), der unzureichenden Offenbarung (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. b) EPÜ), der unzulässigen Erweiterung (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 3 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. c) EPÜ) gestützte Klage ist zulässig, aber unbegründet und deshalb abzuweisen.

## I.

1. Das Streitpatent betrifft ein Verfahren zur chromosomenspezifischen Färbung.

2. Wie einleitend in der Streitpatentschrift ausgeführt wird, können Chromosomenanomalien ihren Ursprung in genetischen Störungen, degenerativen Erkrankungen und in der Einwirkung generative Erkrankungen bewirkender Mittel haben. Dieser Begriff umfasst daher u. a. unterschiedliche Typen von Anomalien, zusätzliche oder fehlende Chromosomen, zusätzliche oder fehlende Teile eines Chromosoms, Brüche, Ringe oder Chromosomenumordnungen, auch Translokationen, d. h. die Übertragung eines Stückes von einem Chromosom auf ein anderes Chromosom, dizentrische Chromosomen, d. h. Chromosomen mit zwei Zentromeren, Inversionen, Insertionen, Amplifikationen und Deletionen. Zu den zahlenmäßig häufigsten Aberrationen zählen das Down-Syndrom, das Edward-Syndrom, das Patau-Syndrom, das Turner-Syndrom und das Klinefelter-Syndrom. Die Messung der Häufigkeit von Chromosomen mit strukturellen Aberrationen, wie z. B. dizentrischen Chromosomen, die durch erbsubstanzverändernde Mittel, wie z. B. ionisierende Strahlung oder chemische Mittel hervorgerufen werden, werden breit als quantitative Indikatoren der durch solche Mittel verursachten Schädigungen eingesetzt. Empfindliche Messungen von Chromosomenanomalien könnten die Grundlage für eine verbesserte Dosimetrie und Risikoabschätzung zur Evaluierung der Folgen der Einwirkung solcher berufs- und umweltbedingter Mittel bilden. Gegenwärtige Verfahren beinhalten die Analyse von Karyotypen. Ein Karyotyp ist der spezielle Chromosomenbestand eines Individuums oder einer verwandten Gruppe von Individuen, definiert durch die Zahl und Morphologie der Chromosomen, üblicherweise in der mitotischen Metaphase. Bestimmt werden Karyotypen konventioneller Weise durch das Anfärben von Metaphasechromosomen. Dabei sind mehrere, auf chemischen Färbungen beruhende zytologische Techniken entwickelt worden, welche ein Längsmuster auf kondensierten Chromosomen erzeugen, das allgemein als Banden bezeichnet wird. Das Bandenmuster jedes Chromosoms erlaubt i. allg. die eindeutige Identifizierung jedes Chromosomentyps. Allerdings erfordern solche Bandenanalysen das Kultivieren von Zellen und die Präparation von Meta-

phasespreizungen hoher Qualität, was zeit- und arbeitsaufwendig und häufig schwierig und undurchführbar ist. Ferner erlauben die Bandenmuster auf den anormalen Chromosomen in vielen Fällen keine eindeutige Identifizierung der Teile der normalen Chromosomen, aus denen diese gebildet worden sind. Zudem sind die Empfindlichkeit und Auflösung der gegenwärtigen Verfahren dadurch begrenzt, dass multiple Chromosomen oder Chromosomenregionen sehr ähnliche Färbungscharakteristiken aufweisen und dass Anomalien, die nur den Bruchteil einer Bande betreffen, nicht nachweisbar sind (vgl. DE 690 32 920 T3 S. 2 Abs. [0003] bis S. 3 Abs. [0009]).

**3.** Davon ausgehend ist - gemäß den Ausführungen der Beklagten im Schriftsatz vom 31. August 2007, S.28 IV.2 - die dem Streitpatent zugrunde liegende Aufgabe darin zu sehen, ein hochspezifisches und verlässliches Verfahren für die Detektion von Translokationen bereitzustellen, das sich in einer kürzeren Zeitspanne durchführen lässt, von normal ausgebildetem Personal angewendet werden kann und in der Lage ist, selbst sehr kleine Translokationen zu erkennen (vgl. auch DE 690 32 920 T3 S. 3 Abs. [0010]).

**4.** Gelöst wird diese Aufgabe gemäß geltendem Patentanspruch 1 durch

- (1) ein Verfahren zum Färben von chromosomalem Zielmaterial auf Basis der Nukleinsäuresequenz,
  - (1.1) um eine oder mehrere genetische Translokationen, die mit chromosomalen Anomalien verbunden sind, nachzuweisen,
  - (1.2) in einer Interphasenzelle,
- (2) wobei das Verfahren außerhalb des menschlichen Körpers durchgeführt wird  
und die folgenden Schritte aufweist:
- (3) in situ - Hybridisieren eines heterogenen Gemisches zweier oder mehrerer Nukleinsäuresonden des menschlichen Genoms mit der chromosomalen Ziel-DNA,

- (3.1) wobei diese Sonden jeweils eine Komplexität von 50 kb bis 10 Mb aufweisen, und
- (3.2) Nukleinsäuresequenzen enthalten,
  - (3.2.1) die im Wesentlichen komplementär zu den Nukleinsäuresequenzen sind, welche die Bruchstellenregionen der genetischen Umordnung flankieren und/oder sich ganz oder teilweise darüber erstrecken, und
- (3.3) wobei jede Sonde mit einem Fluorochrom unterschiedlicher Farbe markiert ist,
- (4) Beobachtung der Nachbarschaft oder der Überlappung der Regionen, die von der Sonde angefärbt werden,
  - (4.1) wodurch der Nachweis der Translokation ermöglicht wird.

5. Der zuständige Fachmann ist ein wissenschaftlich arbeitender Mediziner oder Biochemiker bzw. ein Team mit diesen Wissenschaftlern, welche(s) ein fundiertes Wissen in Zytogenetik, genetische Veränderungen, Biotechnologie, Gewebe- und Zellkultur als auch Zell- und Molekularbiologie hat. Dieser Fachmann kennt die notwendige Primär- und Sekundärliteratur in den oben erwähnten Wissenschaftsfeldern und weiß darüber hinaus über die Probleme der einschlägigen Verfahren im Stand der Technik Bescheid.

## II.

Das Streitpatent in der im Einspruchsverfahren beschränkt aufreht erhaltenen Fassung erweist sich als bestandsfähig. Die Klägerin hat den Senat nicht vom Vorliegen der geltend gemachten Nichtigkeitsgründe überzeugen können.

1. Die Nichtigkeitsklägerin ist der Auffassung, der Gegenstand des Streitpatentes gemäß Patentanspruch 1 in der geltenden Fassung sei gegenüber dem Inhalt der beim europäischen Patentamt ursprünglich eingereichten Anmeldung unzulässig erweitert, weil der im Merkmal 3.1. angegebene Bereich der Komplexität von 50 kb bis 10 Mb diesen Unterlagen nicht direkt und eindeutig entnehmbar sei, insbeson-



dere aber solche Werte nur in Verbindung mit dem Begriff „hohe Komplexität“ erwähnt seien.

Dieser Sichtweise kann sich der Senat nicht anschließen. Ständiger Rechtsprechung folgend stellt die Nennung eines Mengenbereiches eine vereinfachte Schreibweise der zahlreichen möglichen, zwischen dem unteren und dem oberen Grenzwert liegenden Zwischenwerte dar, weshalb im Regelfall sämtliche Zwischenwerte als offenbart anzusehen sind (vgl. BGH GRUR 2000, 591 Ls. 1, 593 IV b) - Inkrustierungsinhibitoren - m. w. N.). Sowohl in der veröffentlichten ursprünglichen Anmeldung als auch in der Streitpatentschrift in der erteilten Fassung werden für den für die Komplexität in Betracht zu ziehenden Bereich beispielhaft 50 kb bis zu hunderten Millionen Basen bzw. vielen Millionen oder einigen hundert Millionen Basen angegeben (vgl. EP 0 430 402 A2 S. 13 Z. 31 bis 33 sowie EP 0 430 402 B1 S. 5 Z. 2 und 3 sowie S. 12 Z. 45 bis 47). Damit stellt das auf ein heterogenes Gemisch zweier oder mehrerer Nukleinsäuren bezogene, in den nunmehr geltenden Patentanspruch 1 aufgenommene Merkmal „die jeweils eine Komplexität von mindestens 50 kb bis 10 Mb aufweisen“ anstelle des Merkmals „die eine kombinierte Komplexität von mindestens 40 kb aufweisen“ lediglich die Beschränkung eines ursprünglich größeren beanspruchten Zahlenbereiches dar. Nachdem der im Einspruchsverfahren aufgenommene numerische Bereich ferner für die Definition des spezifischen unter die allgemeinere Bezeichnung „Komplexität“ fallenden Begriffes „hohe Komplexität“ steht (vgl. EP 0 430 402 B1 S. 12 Z. 45 bis 46), hat sich die Streitpatentinhaberin damit auch lediglich auf den der „hohen Komplexität“ entsprechenden, von der allgemeinen Bezeichnung aber von vornherein umfassten Bereich beschränkt. Das Merkmal 3.1. ist so im Zusammenhang offenbart und leitet sich aus der veröffentlichten Anmeldung EP 0 430 402 A2 S. 7 Z. 2 bis 5, S. 12 Z. 55 bis S. 13 Z. 13, S. 13 Z. 31 bis 33 und S. 26 Z. 4/5 sowie aus der Streitpatentschrift EP 0 430 402 B1 in der erteilten Fassung S. 6 Z. 42 bis 44, S. 12 Z. 14 bis 28, S. 12 Z. 45 bis 47 und S. 23 Z. 28/29 her.

2. Die Erfindung ist auch so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie nacharbeiten kann.

Soweit sich die Klägerin darauf beruft, dass die Definition der Begriffe „Komplexität“, „flankierend“ und „im Wesentlichen komplementär“ unklar sei, handelt es sich nicht um einen Nichtigkeitsgrund, wenn der Fachmann die Erfindung in zumutbarer Weise ausführen kann (vgl. Schulte PatG 8. Aufl. § 21 Rdn. 24, 25 (12.) sowie 35, 36). Zwar hat die Klägerin die Auffassung vertreten, der Fachmann könne auf Grund dieser Unklarheit nicht feststellen, ob eine im Stand der Technik beschriebene Sonde ebenfalls diese streitpatentgemäß genannten Eigenschaften aufweise. Dies ist aber, wie sich im Weiteren erweist, nicht der Fall.

2.1. Der Senat teilt nämlich nicht die Auffassung der Klägerin, dass die Lehre des Streitpatents im Hinblick auf eine im Zeitpunkt der Priorität für den angesprochenen Fachmann fehlende zuverlässige Messmethode zur Bestimmung der Komplexität nicht ausführbar gewesen sei, weil die in der Patentstreitschrift angegebene Methode nach Roy J. Britten et al. zu keinen hinreichend reproduzierbaren, ja sogar völlig widersprüchlichen Ergebnissen führe, der Fachmann somit mangels eines offenbarten und im Zeitpunkt der Anmeldung existierenden tauglichen Messverfahrens nicht feststellen könne, ob die patentgemäße Sonde tatsächlich eine Komplexität von 50 kB bis 10 MB aufweise.

Es ist zwar zutreffend, dass es einer Lehre dann an der Ausführbarkeit fehlt, wenn dem angesprochenen Fachmann im Zeitpunkt der beanspruchten Priorität keine verlässliche Messmethode zur Feststellung eines Unterscheidungsparameters von Stoffen zur Verfügung stand und er deshalb nicht feststellen kann, ob er diese zur Durchführung des beanspruchten Nachweisverfahrens erforderlichen Stoffe nachgearbeitet hat und damit insoweit die erfindungsgemäße Aufgabe gelöst hat. Dies gilt auch dann, wenn dem Fachmann zwar mehrere Messmethoden zur Verfügung stehen, die unterschiedlichen Methoden aber zu abweichenden Ergebnissen führen, da der Fachmann letztlich nicht zuverlässig, insbesondere nicht durch einen Vergleich der Methoden feststellen kann, ob er zu dem gelehrten Gegenstand des

Patents gelangt ist (vgl auch BGH GRUR 2000, 591, 592 III. - „Inkrustierungsinhibitoren“ sowie BPatG GRUR 1999, 1076, 1078 - „Kernmaterial“).

Dies trifft vorliegend jedoch nicht zu. Gemäß Streitpatentschrift ist der dort verwendete Begriff der „Komplexität“ im Sinne der im Jahr 1974 von Roy J. Britten et al. in „Methods of Enzymology“, Band 29 (= Anlage 1) angegebenen Definition für die Komplexität von Nukleinsäuren zu lesen und bedeutet die Anzahl der Basen von Nukleinsäuresequenzen, die in der Sonde nicht wiederholt sind (vgl. deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift DE 690 32 920 T3 S. 16/63 Abs. [0099] und [0101] sowie Anlage 1 S. 368 Abs. 3). Dem Vortrag beider Parteien folgend, standen dem Fachmann zur Bestimmung dieses Parameters zum maßgeblichen Zeitpunkt zwar mehrere Methoden zur Verfügung, von diesen hatte sich aber die Messung der Reassoziationskinetik als übliche Methode etabliert (vgl. auch Anlage 1 S. 368/369 übergreifender Absatz). Bei diesem Nachweisverfahren wird anhand des Verlaufes der Reassoziationskurve der Gehalt an repetitiven und nicht repetitiven Elementen ermittelt (vgl. dazu auch Anlage 2.1). Ausführlich beschrieben wird diese Methode, insbesondere welche Maßnahmen zu deren Durchführung ergriffen werden müssen, welche Rahmenbedingungen eingehalten werden müssen und wie Fehler vermieden werden können, in dem in der Streitpatentschrift zitierten Beitrag von Roy J. Britten et al. in „Methods of Enzymology“, der die Analyse von sich wiederholenden DNA-Sequenzen durch Reassoziaton betrifft (vgl. Anlage 1 S. 383 Abs. 3 bis 397 Abs. 2 sowie S. 402 bis 404 „Helpful Hints and Horrors“). Damit aber wird für den Fachmann mit der im Streitpatent angegebenen Definition und dem gleichzeitigen Verweis in der Streitpatentschrift auf den Beitrag von Roy J. Britten et al. zugleich auch die Wahl der vorliegend allein maßgeblichen Messmethode bestimmt. Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass damit nicht nur die maßgebliche Messmethode im Hinblick auf die Frage der Ausführbarkeit der beanspruchten Lehre bestimmt wird, sondern zugleich auch die Messmethode, welche für die Beurteilung einer Verletzung des geschützten Patents heranzuziehen ist, sofern zum maßgeblichen Zeitpunkt keine nachweisbar gleichwertige Methode zur Verfügung stand.

Hinreichende Anhaltspunkte dafür, dass die danach heranzuziehende Messmethode von Roy J. Britten et al. zur Bestimmung der Komplexität von Nukleinsäuresonden nicht geeignet ist, bestehen nach Überzeugung des Senats weder aufgrund des Vortrags der Klägerin noch aufgrund der vorgelegten Vergleichsversuche, wobei der Klägerin für diese Behauptung nach allgemeinen Beweisgrundsätzen die Feststellungslast obliegt.

Die Klägerin begründet ihren Einwand damit, in dem in Rede stehenden Beitrag von Roy J. Britten et al. in „Methods of Enzymology“ werde zum einen darauf verwiesen, dass die Bestimmung der Komplexität von Sonden aus höheren Organismen wegen der im Genom ungleich verteilten repetitiven Elemente problematisch und schwierig sei, zum anderen es Ziel dieses Dokumentes sei, die Komplexität ganzer Genome zu bestimmen. Um aber zur Komplexität einer Sonde zu gelangen, müssten die sich wiederholenden Sequenzen ermittelt und abgezogen werden. Dazu werde dem Fachmann mit dem Streitpatent jedoch keine Lehre an die Hand gegeben. Der Senat kann sich diesem Vortrag nicht anschließen. Das Dokument von Roy J. Britten et al., das zum Offenbarungsgehalt der Streitpatentschrift gehört (i. S. v. BGH GRUR 1980, 283 - Terephthalsäure), hat die Zielsetzung, die sich wiederholenden Einheiten in Nukleinsäuremolekülen zur Bestimmung der Komplexität zu ermitteln, auch in Genomen (vgl. Anlage 1 S. 368 Absatz 3, S. 369 Abs. 2), wozu die Messung der Reassoziationskinetik angewandt wird. Zum Erhalt von Referenzwerten werden sodann auch Fragmente der DNA hergestellt, mit denen in der Folge Messungen durchgeführt werden (vgl. a. a. O. S. 378 Abs. 2 und S. 381 Abs. 2). Nachdem - wie vorstehend bereits dargelegt - dieses Dokument dem Fachmann ferner angibt, welche Maßnahmen er zur Messung der Reassoziationskinetik zu ergreifen hat und in welchem Rahmen er seine Bedingungen zu wählen hat, werden ihm mit dem Streitpatent somit auch ausreichend Kriterien genannt, bei deren Beachtung er unter Anwendung seines Fachwissens zum maßgeblichen Zeitpunkt den Gehalt an repetitiven Elementen bestimmen und damit die Komplexität der im Patentanspruch 1 genannten Sonden ermitteln konnte (vgl. auch Schulte PatG 8. Aufl. § 34 Rdn. 383).

Zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage führen die von der Klägerin vorgelegten Vergleichsversuche der Anlagen 2 und 2.1. Sie sind nämlich nicht dazu geeignet, die Behauptung der Klägerin zu belegen, mit dem Verfahren nach Roy J. Britten et al. würden keine schlüssigen bzw. nicht reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden. Wie sich in der mündlichen Verhandlung auf Nachfragen des Senates erwies, finden die mit den zwei vorgelegten Vergleichsversuchen erhaltenen, nicht schlüssigen Ergebnisse ihre Erklärung alleine schon darin, dass jeweils unterschiedliche Sonden-Konzentrationen zum Einsatz kamen, die Ergebnisse daher von vornherein nicht vergleichbar sind. Es kann auch nicht als Beweis für die Unzuverlässigkeit des in Rede stehenden Bestimmungsverfahrens gewertet werden, dass mit einem der Versuche nur eine Komplexität von 44,8 kb für das Produkt Y5400 ETV6 nachgewiesen werden konnte, obwohl dieses von der Beklagten vertriebene Produkt - wie die Nichtigkeitsklägerin ausführte - eine Komplexität von mindestens 50 kb aufweisen müsse. Dieses Ergebnis basiert nämlich nur auf einem einzigen Versuch. Die Bestätigung von Analysendaten erfordert aber - und dies zählt zur Grundlage sorgfältigen wissenschaftlichen Arbeitens - die Durchführung von Versuchsreihen. Eine Bestätigung dafür, dass es sich bei der von Roy J. Britten et al. in „Methods of Enzymology“, Band 29 beschriebenen Methode auch objektiv um ein von der Fachwelt zum maßgeblichen Zeitpunkt anerkanntes Verfahren handelt, sieht der Senat im Übrigen darin, dass keine Hinweise dahingehend vorliegen, die Fachwelt habe diese Bestimmungsmethode als nicht geeignet eingeschätzt.

Auch der Verweis der Klägerin auf die Entscheidung 15 W (pat) 27/01 kann zu keiner anderen Beurteilung der Frage der Nacharbeitbarkeit der vorliegend beanspruchten Lehre führen. In diesem Fall fehlte nämlich jeglicher Hinweis in der Patentschrift, mit welcher Meßmethode die dort genannten physikalischen Parameter ermittelt werden sollten. Vorliegend dagegen erhält der Fachmann mit dem Verweis auf die Literaturstelle Roy J. Britten et al. in „Methods of Enzymology“, Band 29 in der Streitpatentschrift konkrete Hinweise dahingehend, welche Maßnahmen er zur Bestimmung der Komplexität der Sonden zu ergreifen hat.

**2.2.** Dem Senat ist auch nicht ersichtlich, inwiefern die Nacharbeitbarkeit im Hinblick auf die Formulierungen „flankierend“ und „im Wesentlichen komplementär“ nicht gegeben sein könnte. Die Streitpatentschrift enthält Erklärungen zu beiden Begriffen, so dass der fachkundigen Leser ohne weiteres erkennt, wie er diese jeweils zu deuten hat. So wird i. V. m. der Formulierung „flankierend“ dargelegt, dass sich dies auf Nukleinsäuresonden bezieht, die chromosomales Ziel-Material in der Nähe von vermuteten genetischen Umordnungen zuverlässig färben bzw. im Wesentlichen homolog zu Nucleinsäuresequenzen in Chromosomenregionen sind, welche benachbart zu mit genetischen Umordnungen assoziierten Bruchstellen sind (vgl. deutsche Übersetzung der Streitpatentschrift DE 690 32920 T3 S. 8/63 Abs. [0035]). Zum Begriff „im Wesentlichen komplementär“ wiederum wird ausgeführt, dass die Komplementarität groß genug sein muss, damit die Sonden unter den angegebenen Bedingungen stabile Hybride mit der chromosomalen DNA bilden (vgl. a. a. O. S. 19/63 Abs. [0124]). Damit aber bleibt kein Raum für die von der Klägerin schriftsätzlich vorgetragene Interpretationen.

**3.** Das Verfahren zum Färben von chromosomalem Ziel-Material gemäß Streitpatent ist auch neu und seine Bereitstellung beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

**3.1.** Die Neuheit ist gegeben, weil mit keiner der im Verfahren genannten Entgegenhaltungen ein Verfahren zum Färben von chromosomalem Ziel-Material zur Identifizierung von genetischen Translokationen in einer Interphasenzelle gemäß Patentanspruch 1 beschrieben wird. Dies trifft auch auf die von der Klägerin als der Neuheit entgegenstehend genannten Dokumente D1, D6 und D7 zu.

Die Entgegenhaltung D1, der wissenschaftliche Artikel der Autoren Lichter, P. et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85, S. 9664 bis 9668, betrifft Untersuchungen zur in situ-Hybridisierung von plasmidischer DNA mit menschlicher DNA sowohl in Meta- als auch in Interphase-Zellen zum Nachweis von Aberrationen des Chromosoms 21. Ziel dieser Veröffentlichung ist es, eine schnelle und einfache klinische Diagnose von Trisomie (= Down Syndrom) bereitzustellen und diese insbesondere durch die direkte Analyse von Interphasen-Zellen zu erleichtern (vgl. S. 9664

„Abstract“ sowie li. Sp. Abs. 1 bis re. Sp. Abs. 2, S. 9665 re. Sp. Abs. 3 letzter Satz, S. 9667 re. Sp. Abs. 2 sowie S. 9668 li. Sp. letzter Satz). Zum Einsatz kommt dabei auch eine farbstoffmarkierte Sonde mit einer Komplexität von 94 kB. Während der Nachweis der Translokation einer Chromosom-21-Subregion mit dieser Sonde aber in der Metaphase als erfolgreich beschrieben wird, weisen die Interphasen-Zellkerne nur eine Markierung auf, die der eines normalen Karyotyps entspricht. Damit aber wird mit den Interphasenzellen in diesem Fall ein Ergebnis erhalten, das das Down-Syndrom als mögliche Diagnose ausschließt (vgl. S. 9664 li. Sp. „Abstract“ bis re. Sp. Abs. 2, S. 9665 li. Sp. Tabelle 1 i. V. m. Abs. 3, re. Sp. Abs. 4 bis 9667 Abs. 1 sowie S. 9667 li. Sp. Abs. 3). Ferner werden von den Autoren dieser Veröffentlichung auch Doppelmarkierungstechniken, jedoch ohne weitere Differenzierung, für den Fall in Erwägung gezogen, mittels einer direkten Detektion das gesamte Translokations-Chromosom mit dem Chromosom-21-Material identifizieren zu können (vgl. S. 9668 li. Sp. Abs. 2). Mit diesem Dokument wird daher kein Färbeverfahren zum Nachweis von genetischen Translokationen unter Anwendung von zwei oder mehreren Sonden in Interphasenzellen offenbart, weshalb dort jedenfalls die Merkmale 3.1, 4 und 4.1 (vgl. Merkmalsanalyse I.4.) nicht verwirklicht sind. Damit gibt die Entgegenhaltung D1 auch kein Färbeverfahren in Doppelmarkierungstechnik zur Bestimmung von Bruchstellenregionen auf dem Translokations-Chromosom an, mit dem unter Verwendung zweier oder mehrerer jeweils unterschiedlich farbmarkierter Sonden, die jeweils eine Komplexität von mindestens 50 kb bis 10 Mb aufweisen, die Beobachtung des Abstandes oder der Überlappung der Regionen, die von der jeweils mit einem Fluorofarbstoff unterschiedlich markierten Sonden angefärbt werden, ermöglicht wird.

Der Senat kann sich auch nicht der Argumentation der Klägerin anschließen, das Dokument D1 offenbare ebenfalls ein Verfahren gemäß Patentanspruch 1, weil der Fachmann aufgrund des Hinweises auf die Verwendung von Doppelmarkierungstechniken in dem in Rede stehenden wissenschaftlichen Artikel die unter diese allgemeine Bezeichnung und - wie das Dokument D8 zeige - zum Nachweis von Translokationen im Stand der Technik bereits eingesetzte Bestimmungsmethode unter Anwendung jeweils unterschiedlich farbmarkierter Sonden als fachno-

torisches Austauschmittel zu der i. V. m. den dort durchgeführten Versuchen angewandten Einfachmarkierungstechnik mitlesen, es zudem auch bei dem streitpatentgemäßen Verfahren nur um die Anfärbung von Chromosomen gehe. Die von der Klägerin zitierte Textstelle betrifft - wie vorstehend dargelegt - nur die Detektion einer geraden oder ungeraden Anzahl von Chromosomen mit Chromosom-21-Material, nicht jedoch die Detektion von Bruchstellenregionen in Interphasenzellen. Gegen dieses Argument spricht zudem auch die Tatsache, dass die Autoren des Dokumentes D1, die es als Ziel ihrer Untersuchungen nennen, eine einfache und schnelle Technik zur Detektion von Aberrationen in Interphasen-Zellen bereitstellen, in diesem Zusammenhang lediglich einen Versuch beschreiben, mit dem gezeigt wird, dass unter Verwendung einer farbmarkierten Sonde mit einer Komplexität von 94 kb dieses Ziel nicht erreicht wird. Sie legen aber anschließend an die Ausführungen zu den Doppelmarkierungstechniken - im letzten Absatz dieser Veröffentlichung auf S. 9668 li. Sp. - dar, dass Sonden mit einer Komplexität von 6 kb sowohl in der Meta- als auch der Interphase sehr gut lokalisiert werden konnten und die Verwendung kleiner DNA-Sonden die schnelle Detektion von Bruchstellen auf Translokations-Chromosomen erleichtern könnte. Damit aber erschließt sich dem Fachmann die Verwendung unterschiedlich farbmarkierter Sonden mit einer Komplexität von 50 kb bis 10 Mb zum Nachweis von Bruchstellenregionen nicht ohne weiteres so aus dem Gesamtzusammenhang dieses Dokumentes, dass er diese Maßnahme in Gedanken gleich bei den auf S. 9665 Abs. 3 bis S. 9667 Abs. 1 beschriebenen Versuchen als zum Erreichen seiner Ziele geeignet mitliest (vgl. Busse PatG 6. Aufl. § 3 Rdn. 109 sowie Schulte PatG 8. Aufl. § 3 Rdn. 109). Vielmehr führt der Verweis auf kleine Sonden in diesem Artikel den Fachmann sogar davon weg, die Verwendung von Sonden mit einer Komplexität wie sie streitpatentgemäß genannt wird in dem zur Lösung der vorliegenden Aufgabe vorgeschlagenen Nachweisverfahren in Erwägung zu ziehen. Dem Dokument D1 sind ferner auch keine Hinweise dahingehend zu entnehmen, der Nachweis von Bruchstellenregionen auf einem Translokations-Chromosom und der Nachweis dieses Chromosoms an sich seien einander gleichzusetzen, d. h. es seien dazu jeweils die gleichen Maßnahmen zu ergreifen. Die getrennte Diskus-



sion beider Bestimmungsverfahren zeigt vielmehr, dass die Autoren die beiden in Rede stehenden Färbetechniken nicht als jeweils austauschbar erachteten.

Auch die wissenschaftlichen Beiträge der Autoren Nederlof, P.M. et al. in *Cancer Genet. Cytogenet* aus dem Jahr 1989 (= D6) und Cremer, T. et al. in *Hum. Genet.* aus dem Jahr 1988 (= D7) können die Neuheit nicht in Frage stellen. Beide Dokumente beschäftigen sich mit dem Nachweis von Chromosomenanomalien bei Tumorzellen durch in situ-Hybridisierung in der Interphase. Während gemäß der Entgeghaltung D6 dabei jedoch repetitive Sonden mit einer Insertions-Sequenz von maximal 1,77 kb verwendet werden (vgl. S. 87 „Abstract“ und S. 89 Abs. 3 i. V. m. Tabelle 1, S. 92 Abs. 3), kommen in dem im wissenschaftlichen Artikel D7 beschriebenen Verfahren Sonden zum Einsatz, die nach dem im Dokument D1 beschriebenen Verfahren hergestellt worden sind (vgl. S. 235 „Summary“, S. 236 li. Sp. Abs. 3 bis re. Sp. Abs. 1). Angaben zur Komplexität dieser Sonden enthält diese Veröffentlichung jedoch nicht. Damit aber unterscheiden sich diese Verfahren von dem im Patentanspruch 1 angegebenen alleine schon darin, dass dort jeweils Sonden zum Einsatz kommen, die das Merkmal 3.1. nicht erfüllen, d. h. deren Komplexität nicht im Bereich von 50 kb bis 10 Mb liegt.

Die weiteren im Verfahren genannten Entgeghaltungen können die Neuheit ebenfalls nicht in Frage stellen. Sie wurden von der Klägerin in der mündlichen Verhandlung auch nicht mehr unter diesem Gesichtspunkt diskutiert.

**3.2.** Die Bereitstellung des Nachweisverfahrens gemäß Patentanspruch 1 ist im Hinblick auf den im Verfahren genannten Stand der Technik auch nicht nahe gelegt.

Das von der Beklagten als nächst liegender Stand der Technik angesehene Dokument D1 betrifft, wie vorstehend bereits dargelegt, Untersuchungen zur in situ-Hybridisierung von plasmidischer DNA sowohl in Meta- als auch in Interphase-Zellen zum Nachweis von Aberrationen des Chromosoms 21, mit dem Ziel, die klinische Diagnose von Trisomie (= Down Syndrom) durch die direkte Analyse von Interpha-

sen-Zellen zu erleichtern (vgl. S. 9664 „Abstract“ sowie li. Sp. Abs. 1 bis re. Sp. Abs. 2, S. 9665 re. Sp. Abs. 3 letzter Satz, S. 9667 re. Sp. Abs. 2 sowie S. 9668 li. Sp. letzter Satz). Im Unterschied zum streitpatentgemäß beschriebenen Verfahren wird dort jedoch nicht die Verwendung von unterschiedlich farbmarkierten Sonden mit der im strittigen Patentanspruch 1 angegebenen Komplexität zur Detektion von Bruchstellenregionen in Interphasenzellen beschrieben. Das Dokument vermittelt dem Fachmann auch keine Anregungen, zur Durchführung des beanspruchten Nachweisverfahrens die im strittigen Patentanspruch 1 angegebenen Maßnahmen so im Zusammenhang zu ergreifen. Zwar verweisen die Autoren allgemein auf die Doppelmarkierungstechnik, dieses aber geschieht *expressis verbis* nur im Zusammenhang mit dem Nachweis von Translokations-Chromosomen an sich. Aber selbst dann, wenn der letzte Absatz auf Seite 9668 dieses wissenschaftlichen Artikels im Bezug auf diese einen Absatz davor gemachten Ausführungen gelesen wird, erhält der Fachmann auch nur die Information, dass DNA-Sonden mit einer Komplexität von 6 kb sowohl in Meta- als auch in Interphase-Zellen sehr gut lokalisierbar sind und die Verwendung kleiner DNA-Sonden den Nachweis von Bruchstellenregionen erleichtern sollten. Anregungen dahingehend jedoch, zur Durchführung eines Verfahrens zum Nachweis von Translokationen Sonden mit jeweils unterschiedlicher Farbmarkierung und der im strittigen Patentanspruch 1 genannten Komplexität einzusetzen, werden dem Fachmann damit jedenfalls nicht gegeben.

Eine entsprechende Lehre wird dem Fachmann auch nicht in einer Zusammenchau mit den weiteren im Verfahren genannten Entgegenhaltungen vermittelt.

Der Artikel der Autoren Hopmann A.H.N. et al. in *Histochemistry*, 1988, 85, S. 1 bis 4 (= D2) betrifft zwar Anfärbeverfahren nach der Doppelmarkierungstechnik zur gleichzeitigen Detektion unterschiedlicher DNA-Sequenzen in der Interphase unter Verwendung der *in situ*-Hybridisierungs-Technik (vgl. S. 1 „Summary“). Dabei wird diese Technik auch als gegebenenfalls geeignet zur Detektion der relativen Positionen von Gensequenzen in normalen und anormalen Karyotypen erachtet (vgl. S. 4 li. Sp. Abs. 2). Dieses Dokument enthält jedoch keine Angaben zur Komplexi-

tät der verwendeten Sonden. Nachdem gemäß Entgegenhaltung D1 Sonden aber nur dann besonders gut in der Meta- wie in der Interphase lokalisiert werden konnten, wenn sie eine Komplexität von 6 kb aufwiesen, und zur Detektion von Bruchstellen kleine DNA-Sonden als geeignet erachtet wurden, vermag dieses Dokument dem Fachmann jedenfalls keine Anregungen dahingehend zu vermitteln, zur Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe Sonden für Nachweisverfahren in Interphasenzellen mit der im Patentanspruch 1 genannten Komplexität zu verwenden.

Dieses trifft auch auf den wissenschaftlichen Beitrag der Autoren Cremer, T. et al. in Hum. Genet. 1986, 74, S. 346 bis 352 (= D5) zu. Diese Entgegenhaltung beschreibt die Doppelmarkierungstechnik unter Verwendung unterschiedlich farbmarkierter Sonden zum Nachweis von Translokationen des Chromosoms 18 in der Interphase zur Diagnose von Trisomie 18 (vgl. S. 346, „Summary“ sowie li./re. Sp. „Introduction“ i. V. m. S. 346 re. Sp. Abs. 4 und S. 347 re. Sp. Abs. 2). Die Autoren dieser Veröffentlichung erachten das Färbeverfahren unter Anwendung der Doppelmarkierungstechnik auch als sehr geeignet zur Detektion von zwei Chromosomen oder Chromosomen-Subregionen (vgl. S. 351 re. Sp. Abs. 2). Verwendung finden aber auch in diesem Fall wiederum nur Sonden mit geringer Länge, nämlich mit einer Länge von 684 bp (vgl. S. 346 re. Sp. Abs. 4), und damit jedenfalls auch mit einer niedrigeren Komplexität als sie streitpatentgemäß vorgeschlagen wird.

In der wissenschaftlichen Veröffentlichung D3 in Hum. Genet. 1987, 77, S. 366 bis 370 der Autoren Landegent, J. E. et al. werden zwar Sonden mit einer Komplexität von 40 bis 50 kb in Verbindung mit der chromosomalen Lokalisierung einzelner Sequenzen im Zusammenhang mit der in situ Hybridisierung beschrieben. Diese Sonden werden aber als nachteilig beurteilt (vgl. S. 366 re. Sp. Abs. 2 und S. 367 re. Sp. Abs. 3 „cosmid c5.5“). Von den Autoren dieses Dokumentes wird daher vorgeschlagen, stattdessen hoch repetitive Sonden zusammen mit bestimmte Fragmente durch kompetitive Hybridisierung eliminierende Sequenzen - hier Cot-1 DANN - einzusetzen (vgl. S. 366 li. Sp. „Summary“, S. 367 re. Sp. Abs. 3). Diskutiert wird ferner einzig die Bestimmung von Chromosomenlokalisati-

onen in Metaphasenzellen (vgl. S. 367 li. Sp. Abs. 4 und S. 369 re. Sp. Abs. 4), während der Nachweis von Translokationen in diesem Artikel nicht *expressis verbis* genannt wird. Daher ist dieses Dokument ebenfalls nicht dazu geeignet, dem Fachmann zur Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe, in einer Zusammenschau mit D1 ein Nachweisverfahren mit den im Patentanspruch 1 genannten Schritten unter Verwendung von mindestens zwei unterschiedlich farbstoffmarkierten Nukleinsäuresonden mit der angegebenen Komplexität in Interphasenzellen nahe zu legen.

Die weiteren von der Klägerin schriftsätzlich im Zusammenhang mit dem Einwand des mangelnden erfinderischen Zutuns in die Diskussion miteinbezogenen Dokumente D4 bis D9 sind gleichfalls nicht dazu geeignet, zu einer anderen Beurteilung der Sachlage zu führen.

So werden im Dokument D4 zwar die im Patentanspruch 1 angegebenen Verfahrensschritte ebenso beschrieben (vgl. S. 2934 li. Sp. Abs. 2 und re. Sp. Abs. 5 bis S. 2935 re. Sp. Abs. 1). Angaben zur Komplexität der tatsächlich verwendeten Sonden enthält diese Veröffentlichung jedoch nicht. Der wissenschaftliche Artikel D6 wiederum nennt nur repetitive Sonden bzw. Hinweise auf Bibliotheken zur Detektion von Chromosomen Aberrationen in Interphasenzellen (vgl. S. 87 „Abstract“, S. 89 Abs. 3 sowie S. 97 le. Abs.). Gemäß den Druckschriften D7 und D9 werden Sonden oder Chromosomenbibliotheken verwendet, ohne dass deren Komplexität näher charakterisiert wird (vgl. D7 S. 235 „Summary“ und S. 236 li. Sp. Abs. 2 und 3; D9 S. 9138 li. Sp. „Abstract“ und S. 9138/9138 re./li. Sp. übergreifender Absatz). Dabei wird im Beitrag D9 der dort beschriebene Nachweis von Translokationen auch in der Interphase im Übrigen als nicht ausreichend zuverlässig beschrieben (vgl. S. 9142 li. Sp. Abs. 2 bis re. Sp. Abs. 2). Die wissenschaftliche Veröffentlichung D8 befasst sich nicht mit Translokationen, sondern mit der Detektion der geschlechtsspezifischen Chromosomen X und Y in männlichen und weiblichen Interphasenzellen (vgl. S. 317 li. Sp. „Summary“, S. 318 li. Sp. Abs. 2).

Nicht überzeugend ist für den Senat ferner der Einwand der Klägerin, auch gemäß Streitpatent lägen nur Beispiele mit Sonden einer Komplexität von 18 bzw. 35 kb vor, weshalb es sich bei der im strittigen Patentanspruch 1 angegebenen Komplexität lediglich um eine willkürliche Auswahl handle, die keinen Beitrag zum Stand der Technik liefere. Die im Hinblick auf Komplexitäten dieser Größenordnung auch in der Streitpatentschrift Abs. [0102] gemachte Prognose hat sich, wie die Beklagte vortrug und von der Klägerin nicht bestritten wurde, nicht bestätigt, weshalb das strittige Verfahren so auch heute noch im patentgemäßen Rahmen durchgeführt wird.

Angesichts dieses Standes der Technik musste der Fachmann somit erfinderisch tätig werden, um das mit Patentanspruch 1 beanspruchte Verfahren zum Färben von chromosomalem Zielmaterial in Interphasezellen unter Verwendung von unterschiedlich farbstoffmarkierten Sonden mit jeweils einer Komplexität von 50 kb bis 10 Mb bereitzustellen. Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 wird daher vom Stand der Technik nicht nahegelegt.

Die auf den Patentanspruch 1 unmittelbar rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 4 haben mit diesem Bestand.

## V.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. §§ 91 Abs. 1, 100 ZPO. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

Dr. Schermer      Engels      Dr. Proksch-Ledig      Dr. Gerster      Dr. Schuster

Be