



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
21. September 2010

3 Ni 12/09 (EU)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 1 151 004
(DE 500 05 985)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 21. September 2010 unter Mitwirkung des Richters Engels als Vorsitzenden und der Richterinnen Dipl.-Chem. Dr. Proksch-Ledig, Dr. Schuster, Prietzel-Funk und Dipl.-Chem. Dr. Münzberg

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 151 004 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland im Umfang der Patentansprüche 1 bis 11 für nichtig erklärt.
- II. Die Kosten des Rechtsstreits trägt die Beklagte.
- III. 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 31. Januar 2000 unter Inanspruchnahme der deutschen Priorität 199 03 876 vom 1. Februar 1999 als internationale Patentanmeldung WO 2000/046249 angemeldeten und vor dem europäischen Patentamt in der regionalen Phase erteilten europäischen Patents EP 1 151 004 (Streitpatent), dessen Erteilung am 7. April 2004 veröffentlicht wurde und das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer DE 500 05 985 geführt wird. Das Streitpatent betrifft ein „Verfahren zur Herstellung von IL-1Ra, einem therapeutisch wirksamen Protein, aus Körperflüssigkeiten“ und umfasst für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland 16 Patentansprü-

che, die die Klägerin im Umfang der Patentansprüche 1 bis 11 angegriffen hat. Patentanspruch 1 lautet wie folgt:

„Verfahren zur Herstellung von IL-1Ra in einer Spritze, wobei die Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und das IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird.“

Die abhängigen Patentansprüche 2 bis 9 betreffen besondere Ausgestaltungen der im Verfahren nach Patentanspruch 1 verwendeten Spritze; der abhängige Patentanspruch 10 betrifft eine besondere Ausgestaltung des im Verfahren verwendeten ätzenden Agens und der abhängige Patentanspruch 11 eine besondere Ausgestaltung der im Verfahren verwendeten Körperflüssigkeit.

Die Klägerin macht im Zusammenhang mit dem nunmehr verteidigten Patentanspruch 1 nach Hauptantrag geltend, dass dessen Formulierung als „product-by-process“-Anspruch zu einer Schutzbereichserweiterung führe und der Anspruch damit unzulässig geändert sei. Darüber hinaus bestreitet die Klägerin, dass die Gegenstände der nunmehr verteidigten Patentansprüche nach Hauptantrag und Hilfsanträgen gegenüber N18 neu seien und, dass für deren Bereitstellung insbesondere im Hinblick auf die Druckschriften N9 und N10 erfinderische Tätigkeit erforderlich sei. Zur Begründung ihres Vorbringens verweist die Klägerin u. a. auf folgende Dokumente:

- N1 EP 1 151 004 B1 (Streitpatent)
- N5 EP 0 899 271 A1
- N7 Bleeker, M.W.P. et al., Immunology, 1997, Vol. 91, S. 548 bis 552
- N8 Nerad, J.L. et al., Journal of Leukocyte Biology, 1992, Vol. 52, S. 687 bis 692
- N9 Andersen, L.S. et al., Autoimmunity, 1995, Vol. 22, S. 127 bis 133
- N10 Arend, W.P., Journal of Clinical Investigation, 1991, Vol. 88, S. 1445 bis 1451
- N18 Bocci, V., Mediators of Inflammation, 1994, Vol. 3, S. 315 bis 321

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent EP 1 151 004 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland im Umfang der Patentansprüche 1 bis 11 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen, insoweit das Streitpatent mit den in der mündlichen Verhandlung überreichten Patentansprüchen gemäß Hauptantrag verteidigt wird, hilfsweise insoweit das Streitpatent mit den ebenfalls in der mündlichen Verhandlung überreichten Ansprüchen der Hilfsanträge 1 bis 5 verteidigt wird.

Der Patentanspruch 1 erteilter Fassung lautet:

„Verfahren zur Herstellung von IL-1RA in einer Spritze, wobei die Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und das IL-1RA in der Körperflüssigkeit gebildet wird.“

Der Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag lautet wie folgt:

„Autologes IL-1Ra-Präparat zur therapeutischen Verwendung, soweit hergestellt durch ein Verfahren, bei dem eine Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und dadurch IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird, mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden.“

An den Patentanspruch 1 schließen sich die erteilten Patentansprüchen 2 bis 11 mit der Maßgabe an, dass der darin verwendete Begriff „Verfahren“ durch den

Begriff „Autologes IL-1Ra-Präparat zur therapeutischen Verwendung“ ersetzt wird und in den Patentansprüchen 2 und 8 die Merkmale „Korund und/oder Quarz“ und „Mehl“ gestrichen werden.

Der jeweilige Patentanspruch 1 gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 5 hat folgenden Wortlaut:

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1

„Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra in einer Körperflüssigkeit zur therapeutischen Verwendung, dadurch gekennzeichnet, dass eine Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und dadurch IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird, mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden.“

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2

„Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra in einer Körperflüssigkeit zur Behandlung von IL-1-Rezeptor-Agonisten-assoziierten Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass eine Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und dadurch IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird, mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden.“

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 3

„Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra in einer Körperflüssigkeit zur Behandlung einer der folgenden Krankheiten: neurologisch bedingte Rückenbeschwerden oder neuro-orthopädische

Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass eine Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und dadurch IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird, mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden.“

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 4

„Verfahren zur Herstellung von IL-1Ra in einer Spritze, wobei die Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und das IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird.“

Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 5

„Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra in einer Körperflüssigkeit zur therapeutischen Verwendung, dadurch gekennzeichnet, dass eine Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt, inkubiert und dadurch IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird und feste Bestandteile abgetrennt werden, mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden.“

An den Patentanspruch 1 schließen sich jeweils die Patentansprüche 2 bis 11 in ihrer erteilten Fassung an, wobei in den jeweiligen Patentansprüchen 2 und 8 die Merkmale „Korund und/oder Quarz“ und „Mehl“ gestrichen werden.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin in allen Punkten entgegen und macht geltend, dass der verteidigte Patentanspruch 1 nach Hauptantrag gegenüber dem erteilten Patentanspruch 1 nicht unzulässig erweitert sei, da die Formulierung des nunmehr verteidigten Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag eindeutig erkennen lasse, dass damit lediglich dasjenige Verfahrensprodukt geschützt

werden solle, welches mit dem Herstellungsverfahren des erteilten Patentanspruchs 1 erhalten worden sei, so dass keine Erweiterung des Schutzbereichs vorliege. Darüber hinaus sei sowohl die Neuheit als auch die erfinderische Tätigkeit für die Gegenstände der nunmehr verteidigten Patentansprüche nach Hauptantrag bzw. Hilfsanträgen 1 bis 5 gegenüber dem zitierten Stand der Technik gegeben. Zur Stütze ihres Vorbringens verweist sie auf folgende Dokumente:

KS2 Dinarello, C. A. et al., The New England Journal of Medicine, 1993, Vol. 328 (2), S. 106 bis 113

KS3 Arend, W.P. et al., Annual Reviews of Immunology, 1998, Vol. 16, S. 27 bis 55

KS4 EPA T68/85 Ciba Geigy vom 27. November 1986

Wegen des weiteren Vorbringens der Parteien wird auf den Inhalt der gewechselten Schriftsätze nebst Anlagen Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

Die Klage ist zulässig und begründet. Der u. a. geltend gemachte Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit, Art. 138 Abs. 1 lit. a EPÜ, Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG führt zur Nichtigklärung des Streitpatents.

I.

1. Das Streitpatent betrifft in seiner verteidigten Fassung ein therapeutisch wirksames autologes IL-1Ra-Präparat bzw. ein Verfahren zu dessen Herstellung (vgl. N1, S. 2, Abs. [0001] und geltender Patentanspruch 1 nach Hauptantrag).

2. Viele therapeutisch wirksame Proteine sind bereits vor dem Prioritätstag des Streitpatents als Arzneimittel zugelassen gewesen. Die Entwicklung und Zulassung dieser Medikamente ist jedoch mit hohen Kosten verbunden, so dass ein Bedarf an kostengünstigeren Alternativen zur Bereitstellung von therapeutisch

wirksamen Proteinen besteht. Aufgrund ihrer mutmaßlichen guten Körperverträglichkeit sind autologe, d. h. körpereigene Proteine dabei von besonderer Bedeutung. Ein therapeutisch wichtiges Protein ist u. a. der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra), da dieser der entzündungsfördernden Wirkung des Interleukin-1 entgegenwirkt. Für eine in vitro-Herstellung des IL-1Ra müssen bisher jedoch Monocyten durch adhärentes Immunglobulin G stimuliert werden, was nur in Abhängigkeit von an Propylen adsorbierten Serum- und Plasmabestandteilen erfolgt. Diese Bestandteile sind allerdings nicht nur sehr kostspielig, sondern beinhalten auch die Gefahr der Kontamination des dabei gebildeten IL-1-Rezeptor-Antagonisten mittels infektiöser Partikel (vgl. N1, S. 2 Abs. [0002] und [0003]).

3. Davon ausgehend liegt dem Streitpatent nach den Angaben in der Patentschrift die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und Mittel zur Herstellung von IL-1Ra bereitzustellen, die als sichere, kostengünstige und schnell durchzuführende Alternative zum Einsatz und zur Herstellung konventioneller Arzneimittelpräparate dienen und sich für eine therapeutische oder prophylaktische Verwendung eignen (vgl. N1, S. 2 Abs. [0001] i. V. m. [0004]).

4. Die Aufgabe wird gemäß Hauptantrag durch das autologe IL-1Ra-Präparat nach Patentanspruch 1 mit folgenden Merkmalen gelöst:

1. Autologes IL-1Ra-Präparat zur therapeutischen Verwendung
2. soweit dieses durch ein Verfahren hergestellt wird,
 - 2.1 bei dem eine Spritze mit einer Körperflüssigkeit eines Organismus gefüllt,
 - 2.2 die Spritze inkubiert und dadurch IL-1Ra in der Körperflüssigkeit gebildet wird,
3. mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden.

5. Zuständiger Fachmann ist ein auf dem Gebiet der inneren Medizin tätiger Facharzt, der über wissenschaftlich fundierte Forschungsarbeiten auf seinem Fachgebiet informiert ist, zugleich aber auch die Entwicklung im Bereich der alternativen Medizin verfolgt.

II.

1. Das autologe IL-1Ra-Präparat zur therapeutischen Verwendung nach dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag erweist sich als nicht patentfähig, weil seine Bereitstellung jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

1.1 Daher kann die Frage offen bleiben, ob die Formulierung des Patentanspruchs 1 als „product-by-process“ einen unzulässigen Kategoriewechsel von einem Herstellungsverfahren- in einen Erzeugnisanspruch darstellt und damit eine unzulässige Verlagerung des Patentschutzes verbunden ist, insbesondere weil ein Kategoriewechsel nach der Bekanntmachung des Patents jedenfalls dann nicht zulässig ist, wenn dadurch der Schutzgegenstand unzulässig verändert wird (BGH GRUR 1984, 644, 645 - Schichtträger; GRUR 1988, 287, 288 - Abschlussblende). So soll mit dem verteidigten Patentanspruch 1 nach Hauptantrag nicht mehr wie in der erteilten Fassung des Streitpatents vorgesehen, ein Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra unter Schutz gestellt werden, sondern vielmehr ein über dieses Verfahren charakterisiertes Erzeugnis.

Nach § 9 Satz 2 Nr. 3 PatG i. V. m. Art. 64 EPÜ erstreckt sich zwar der Schutzbereich eines Verfahrenspatents auch auf das unmittelbar hergestellte Erzeugnis, jedoch nur insoweit, als dieses genau durch das patentierte Verfahren unmittelbar hergestellt wird. Demgegenüber ist Schutzgegenstand des Erzeugnispatents das Erzeugnis selbst, unabhängig von der Art und Weise seiner Herstellung (vgl. Schulte, PatG, 8. Auflage, § 1 Rdn. 204, § 34 Rdn. 156). Auch wenn ein derartiger Sach-(Erzeugnis-)Anspruch über ein Produkt durch sein Herstellungsverfahren als sog. „product-by-process“-Anspruch beschrieben wird, dient dieser al-

lein der Kennzeichnung des patentgemäßen Erzeugnisses und bleibt deshalb Sachanspruch. Die erfindungsgemäßen körperlichen oder funktionalen Eigenschaften, die sich aus der Anwendung des Verfahrens bei der Herstellung des Erzeugnisses ergeben, gehören vielmehr zu dessen Sachmerkmalen (BGH GRUR 2001, 1129, 1133 - Zipfelfreies Stahlband) und führen nicht zu einer - vom Gesetz nicht vorgesehenen - Mischform zwischen Sach- und Verfahrenspatent (Meier-Beck, FS König, 323, 326). Auch nach einer Entscheidung der Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts (Entsch.v. 4. November 1998 – T20/94) ist deshalb - unabhängig von der Formulierung „(directly) obtained“ oder „obtainable“ - ein derartiger Kategoriewechsel von einem Herstellungsverfahren zu einem „product-by-process“-Anspruch unzulässig, weil dieser immer Sachanspruch ist. Hinzu kommt, dass der Schutz der geänderten Anspruchskategorie insbesondere dann weiter reicht (BGH GRUR 1972, 80, 88 - Trioxan), wenn hiermit keine Beschränkung auf Erzeugnisse zum Ausdruck kommt, die tatsächlich mittels des Verfahrens hergestellt worden sind. Ob dies der Fall ist, ist durch Auslegung zu ermitteln (BGH Urt. v. 8. Juni 2010, X ZR 71/08; BGH GRUR 1993, 651 - Tetraploide Kamille; Benkard/Scharen, PatG, 10. Aufl., § 14 Rdn. 46; Busse/Keukenschrijver, 6. Aufl. Rdn. 53).

Soweit die Beklagte geltend gemacht hat, dass der beanspruchte Schutzbereich des Erzeugnispatents auf den zu seiner Kennzeichnung herangezogenen Verfahrensweg und damit auf eine bestimmte Art der Herstellung beschränkt werden solle und sie dies durch die Formulierung „soweit hergestellt“ zum Ausdruck bringen wolle, bestehen auch insoweit bereits Bedenken an der Zulässigkeit des Kategoriewechsels im Hinblick auf den verbleibenden Wesensunterschied zwischen Verfahrens- und Sachanspruch (so auch EPA Entsch. v. 4. November 1998 - T 20/94) und eine hiermit einhergehende unzulässige Verlagerung des Patentschutzes: Denn § 9 Satz 2 Nr. 3 PatG erfasst nur „unmittelbar“ hergestellte Erzeugnisse (BGH a. a. O – Trioxan; Bühling GRUR 1974, 299, 302; Rogge Mitt. 2005, 145, 146) und spricht zudem das Erzeugnis als Teil des Schutzbereiches und nicht als Schutzgegenstand an (vgl. Meier-Beck, a. a. O., 325). Letztlich kann dahingestellt bleiben, ob der „product-by-process“-Anspruch,

der mit der gewählten Formulierung „soweit hergestellt“ (hierzu: Benkard/Scharen a. a. O., § 14 Rn. 49; Rogge, a. a. O., Schell/Heide, GRUR 2006, 383, 387 m. w. N.; Kraßer, Patentrecht, 6. Aufl. S. 485; Meier-Beck, a. a. O.) auf die ausschließlich beanspruchte verfahrensgemäße Herstellung des Erzeugnisses abstellt (hierzu: Benkard/Scharen, a. a. O., § 14 Rn. 49 m. w. N.; Meier-Beck a. a. O.; BGH a. a. O. - Trioxan; BGH Urt. v. 8. Juni 2010, X ZR 71/08 Tz. 23 letzter Satz) und damit ausnahmsweise einen Kategoriwechsel nach Patenterteilung ermöglicht. Denn dies setzt wiederum voraus, dass ein solcher Anspruch auf ein mit üblichen Analysemethoden identifizierbares, verfahrensgemäß hergestelltes Erzeugnis gerichtet ist (zur Identifizierbarkeit: BGH a. a. O. Trioxan) welches sich eindeutig vom Stand der Technik unterscheidet (Schulte/Moufang, a. a. O. § 1 Rn. 216). Das lässt sich aber vorliegend nicht feststellen.

So finden die im Patentanspruch 1 genannten verfahrenstechnischen Maßnahmen keinen Niederschlag in den körperlichen oder funktionellen Eigenschaften des beanspruchten IL-1Ra-Präparats und sind weder geeignet, die stoffliche Zusammensetzung des erhaltenen autologen IL-1Ra-Präparates noch die Konzentration an IL-1Ra in diesem Präparat zu definieren. Der von der Beklagten in diesem Zusammenhang vorgetragene Einwand, die patentgemäßen verfahrenstechnischen Maßnahmen führten zu einem konkreten Produkt, da das darin enthaltene IL-1Ra stets das Glykosylierungsmuster desjenigen Patienten aufweise, von dem das in der Spritze inkubierte Blut stamme, vermag daher nicht durchzugreifen. Denn die körpereigenen Glykosylierungsmuster der im patentgemäßen IL-1Ra-Präparat enthaltenen Proteine sind nicht auf die bei diesem Verfahren verwendeten verfahrenstechnischen Maßnahmen zurückzuführen, sondern stellen eine inhärente Eigenschaft aller autologen Proteine dar (vgl. Streitpatent N1, Abs. [0002], letzter und vorletzter Satz). Eine abschließende Klärung der formalen Zulässigkeit des Patentanspruchs 1 kann letztlich aber dahinstehen, da dieser mangels erfinderischer Tätigkeit der Nichtigkeit anheim fällt.

1.2 Als nicht entscheidungserheblich kann daher auch dahingestellt bleiben, ob das sowohl im Patentanspruch 1 des Hauptantrags, als auch im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 1 bis 3 und 5 enthaltene Merkmal „*mit der Maßgabe, dass nicht in einem gesonderten Verfahrensschritt innere Strukturen der Spritze mit einem Induktor beschichtet werden*“, das der Abgrenzung gegenüber der nachveröffentlichten Druckschrift EP 0 899 271 A1 (= N5) dient, die Anforderungen, die an einen zulässigen Disclaimer gestellt werden, erfüllt (vgl. Schulte, PatG, 8. Auflage, § 34 Rdn 152 bis 154).

1.3 Es kann ferner dahinstehen, ob das autologe IL-1Ra-Präparat zur therapeutischen Verwendung nach Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag gegenüber der Druckschrift N18 neu ist, aus der eine Eigenbluttherapie bekannt ist, bei der das einem Patienten entnommene Blut mit Ozon versetzt, inkubiert und das Ozonbehandelte Blut dem Patienten anschließend wieder reinfundiert wird, wobei während der Inkubation kleine Mengen von nahezu allen Zytokinen, sowie von deren Antagonisten gebildet werden (vgl. N18, S. 317, li. Sp., vierter Abs, zweiter und dritter Satz sowie S. 319, li. Sp., dritter Abs.).

1.4 Am Prioritätstag des Streitpatents war es - wie aus der in der Patentschrift zitierten Druckschrift N9 ersichtlich ist - bekannt (vgl. N1, Abs. [0003]), dass Immunglobulin G (kurz IgG)-haltige Flüssigkeiten des Menschen in der Lage sind, mononukleäre Zellen des menschlichen Blutes (kurz MNC) ohne Zusatz weiterer Stimulantien zur Produktion des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (kurz IL-1Ra) anzuregen (vgl. N9, Titel i.V.m. S. 127, re. Sp., letzter Abs. und S. 132, li. Sp., dritter Abs, erster Satz). Die dort in Figur 1 graphisch dargestellten Ergebnisse belegen nämlich, dass eine unter dem Handelsnamen Nordimmun® bekannte, für Infusionszwecke geeignete IgG-Lösung heterogenen Ursprungs (kurz IVIg-Lösung) in mononukleären Zellen eine vergleichbare maximale IL-1Ra-Produktion induziert, wie eine humane serumhaltige Flüssigkeit (vgl. N9, S. 127, re. Sp., letzter Abs. und S. 129, li. Sp., dritter Abs. i.V.m Fig. 1). Aus dem Dokument N9 war dem Fachmann überdies bekannt, dass sich die stimulatorische Wirkung solcher IgG-haltiger Flüssigkeiten nur dann entfalten kann, wenn die Plastikoberflächen in

den für die MNC-Kulturen verwendeten Kulturgefäßen nicht zuvor mit fetalem Kälberserum (kurz FCS) beschichtet worden sind (vgl. N9, S. 132, li. Sp., dritter Abs., zweiter Satz). Denn wie die Figuren 2 und 3 belegen, induzieren die getesteten IgG-haltigen Flüssigkeiten in mononukleären Zellen ohne vorherige Beschichtung des jeweiligen Kulturgefäßes eine IL-1Ra-Freisetzung von etwa 80 %, während sie in FCS-beschichteten Kulturgefäßen nur noch eine IL-1Ra-Freisetzung von weniger als 20 % zu stimulieren vermögen (vgl. N9, S. 129, spaltenübergreifender Abs. i.V.m. Fig. 2 und S. 130, spaltenübergreifender Abs. i.V.m. Fig. 3). Die Autoren der N9 ziehen aus diesen Ergebnissen den Schluss, dass das IL-1Ra-stimulatorische Potential humaner IgG-haltiger Flüssigkeiten von der Adhärenz des Immunglobulins G an Plastikoberflächen abhängig ist (vgl. N9, S. 132, li. Sp., dritter Abs., letzter Satz). Sie stellen ferner fest, dass das in humanen Seren oder Plasmen enthaltene IgG vermutlich nur einer von mehreren Faktoren ist, der in vitro eine IL-1Ra-Produktion zu stimulieren vermag (vgl. N9, S. 132, li. Sp., vierter Abs., letzter Satz und re. Sp., zweiter Abs., erster und zweiter Satz).

Angesichts dieses Standes der Technik bedurfte es keines erfinderischen Zutuns zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe ein autologes IL-1Ra-Präparat vorzuschlagen, welches durch Inkubation in einer unbeschichteten Spritze erhalten wird. Der Fachmann wird dazu nämlich wissenschaftliche Studien zu Rate ziehen, die sich gezielt mit den Möglichkeiten einer in vitro-Herstellung des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten befassen, da in-vitro-Techniken in der Fachwelt als vielversprechend gelten. Den in der N9 vermittelten Informationen wird er dabei besondere Beachtung schenken, da das darin für die IL-1Ra-Produktion nachgewiesene Erfordernis einer Adhärenz der stimulierenden Faktoren an Plastikoberflächen eine Erklärung für viele widersprüchliche Ergebnisse früherer Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet liefert. So erklären die Ergebnisse der N9, warum sich lösliches IgG oder ausgefällte IgG-haltige Immunkomplexe bisher nur als schwache Stimulatoren für die IL-1Ra-Produktion erwiesen haben, während adhärente Immunkomplexe oder adhärentes IgG als starke Stimulatoren identifiziert worden sind (vgl. N9, S. 132, li. Sp., fünfter Abs., erster und zweiter Satz). Die N9 liefert dem Fachmann aber auch eine Erklärung dafür, weshalb mo-

nonukleäre Zellen, die in Kulturgefäßen aus Polypropylen als Suspensionskultur kultiviert worden sind, in früheren Arbeiten nur dann mit einer IVIg-Lösung zur IL-1Ra-Produktion angeregt werden konnten, wenn die Kulturen nicht geschüttelt, sondern feststehend gelagert worden sind (vgl. N9, S. 132, fünfter Abs., dritter und vierter Satz). Dass die in vitro-Freisetzung von IL-1Ra in N9 als ein „Epiphänomen“ bezeichnet wird, vermag die Aussagekraft dieser Druckschrift - entgegen der Auffassung der Beklagten - nicht zu schmälern (vgl. N9, S. 127, Summary, letzter Satz). Denn zum einen lassen die in der N9 getroffenen Aussagen nicht erkennen, dass es sich bei der in dieser Studie gezeigten Freisetzung des IL-1Ra nach Stimulation mononukleärer Zellen mit adhärentem IgG unterschiedlicher Herkunft lediglich um ein in vitro auftretendes Artefakt handelt, welches der Fachmann - wie die Beklagte vorgetragen hat - für in vivo-Modelle als nicht relevant ansehen werde. Zum anderen stellen in vitro Versuche die Grundlage für die Entwicklung jeder therapeutisch wirksamen Substanz dar, so dass ein Fachmann, der auf der Suche nach therapeutisch einsetzbaren Substanzen ist, Ergebnisse aus in vitro durchgeführten Versuchen nicht von vornherein ablehnen und auch die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf in vivo-Modelle nicht automatisch verneinen wird.

Die in N9 beschriebene in vitro-Herstellung von IL-1Ra wird der Fachmann allerdings unter dem Gesichtspunkt als nachteilig ansehen, als hierfür nach wie vor zeit- und kostenintensive MNC-Kulturen, sowie teure IgG-haltige Flüssigkeiten erforderlich sind. Er wird daher nach weiteren Möglichkeiten suchen, um IL-1Ra einfach, schnell und kostengünstig bereitstellen zu können.

Dabei wird er die Druckschrift N8 in seine Überlegungen mit einbeziehen, die ihm die Lehre vermittelt, für die IL-1Ra-Produktion an Stelle der in N9 verwendeten, kultivierten mononukleären Zellen des Blutes, autologes Vollblut zu verwenden. Dieses Dokument betrifft nämlich ein Verfahren, bei dem das Vollblut eines Patienten zuerst mit verschiedenen Stimulanten zur Produktion von Zytokinen angeregt und anschließend die von den Leukozyten gebildete Menge an pro- und antiinflammatorischen Zytokinen bestimmt wird, um anhand dieser Ergebnisse Aussagen über den Verlauf oder den Schweregrad von Krankheiten treffen zu können,

an deren Entstehung proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β oder TNF α beteiligt sind (vgl. N8, S. 687, Abstract, erster Satz und li. Sp., spaltenübergreifender Abs. sowie re. Sp., zweiter Abs., die letzten beiden Sätze). Die üblicher Weise für eine solche Bestimmung menschlicher Zytokine verwendete in vitro-Methode wird in N8 wegen der hierfür erforderlichen Kultivierung mononukleärer Zellen des peripheren Blutes, als arbeits-, zeit- und kostenintensiv erachtet, weshalb die Autoren der N8 ein Verfahren entwickelten, bei dem diese Bestimmung statt mit den bisher üblichen 10 ml Patientenblut nur noch mit 3 ml Vollblut und ohne den Einsatz von Zellkultur, einfach und zuverlässig durchgeführt werden kann (vgl. N8, S. 687, re. Sp., dritter Abs. und S. 690/691, seitenübergreifender Abs.). Aus der N8 erfährt der Fachmann darüber hinaus, dass sich mit diesem Verfahren u.a. auch die Produktion des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten im Vollblut stimulieren lässt und zwar in Mengen, wie sie sonst nur mit den bekannten Zellkultur-Verfahren erhalten werden (vgl. N8, S. 687, Abstract und S. 690, re. Sp., dritter Abs.). Die Autoren der N8 erachten die von ihnen entwickelte Vollblut-Methode daher auch für Untersuchungen des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten aus zweierlei Gründen für besser geeignet, als die etablierte Zellkultur-Methode: Zum einen enthält ihrer Ansicht nach das Vollblut stets die physiologisch korrekte Konzentration an Serumfaktoren und IgG, die in der Fachwelt als wesentliche Stimulantien für eine IL-1Ra-Produktion in mononukleären Zellen des Blutes gelten (vgl. N8, S. 690, re Sp., dritter Abs., dritter Satz von unten und N9, S. 132, li. Sp., vierter Abs., letzter Satz). Zum anderen sind die Autoren der N8 der Auffassung, dass eine Stimulation der IL-1Ra-Produktion in Vollblut die in vivo-Produktion dieses Zytokins besser widerspiegelt, als eine in Zellkulturen durchgeführte IL-1Ra-Produktion (vgl. N8, S. 690, re Sp., dritter Abs., letzter Satz). Angesichts dessen wird der Fachmann daher versuchen bei der IL-1Ra-Produktion die Nachteile der bekannten MNC-Zellkulturen zu vermeiden und der Anregung aus N8 folgend, an Stelle von Zellkulturen Vollblut verwenden.

IL-1Ra in autologem Vollblut anzureichern und dieses therapeutisch zu verwenden wird der Fachmann auch insofern als vorteilhaft ansehen, als sich derart angereichertes Vollblut für eine Eigenbluttherapie eignet, die ihm als eine einfache, si-

chere, kostengünstige und im Vergleich zu konventionellen Ansätzen manchmal auch effektivere Therapieform bekannt ist (vgl. N18, S. 315, Abstract, letzter Satz).

Zudem wird in der N18 von einer Eigenbluttherapie berichtet, bei der das autologe Vollblut eines Patienten ex vivo mit einer entsprechenden Menge an Ozon versetzt, inkubiert und anschließend dem Patienten wieder reinfundiert wird, wobei nach der Inkubation die Freisetzung kleiner Mengen von nahezu allen Zytokinen im autologen Vollblut nachgewiesen werden kann und die positive Wirkung dieser Therapie insbesondere bei rheumatoider Arthritis mit einer gleichzeitigen Freisetzung von Zytokin-Antagonisten erklärt wird (vgl. N18, S. 317, li. Sp., spaltenübergreifender Abs. i. V. m. S. 319, li. Sp., dritter Abs.). In Kenntnis dessen wird der Fachmann daher von vornherein erwarten, dass sich im Rahmen einer Eigenbluttherapie auch medizinisch relevante Mengen an IL-1Ra im autologen Vollblut anreichern lassen. Die Überprüfung dessen ist anhand von Routineversuchen möglich, die dem allgemeinen Können und Wissen des Fachmanns zuzurechnen sind und daher kein erfinderisches Zutun erfordern.

Das Argument der Beklagten, es habe in der Fachwelt ein Vorurteil bestanden, autologes IL-1Ra für medizinische Zwecke zu verwenden, da der Fachmann die dabei erzeugte IL-1Ra-Menge als zu gering erachtet habe und darüber hinaus befürchten mußte, dass das autologe IL-1Ra in einem stofflich undefinierten und daher medizinisch bedenklichen Zytokingemisch erhalten werde, kann den Senat nicht überzeugen.

Denn zum einen war dem Fachmann bekannt, dass es sich bei IL-1Ra um eine hormon-ähnliche Substanz handelt (vgl. N10, S. 1445, li. Sp., erster Abs., letzter Satz), die im menschlichen Blut normalerweise nur in sehr geringen Mengen vorkommt, weshalb er eine geringfügige Erhöhung der autologen IL-1Ra-Konzentration im Serum bereits als therapeutisch wirksam ansehen wird. Bei orientierenden Versuchen, die der Fachmann durchführt, um die für ein autologes IL-1Ra-Präparat erforderlichen Mengen zu ermitteln, wird er somit nicht von Dosen ausgehen, die im Stand der Technik für eine Behandlung mit rekombinant erzeugtem IL-1Ra

angegeben werden und bei etwa 150 mg pro Injektion liegen (vgl. KS3, S. 46, zweiter Abs.). Er wird vielmehr von Werten ausgehen, die in Seren von Patienten gemessen wurden, welche für eine in vivo-Stimulation der autologen IL-1Ra-Produktion mit einer intravenös oder subkutan verabreichten IgG-Lösung behandelt worden waren und dabei auf Mengen von 850 bis 1320 pg/ml stoßen (vgl. N9, S. 131, Tabelle 1 und re. Sp., erster Abs., letzter Satz). Das Erreichen derartiger Mengen an autologem IL-1Ra in Vollblut wird der Fachmann durchaus als realistisch einschätzen.

Zum anderen ist aus den im Verfahren genannten Dokumenten keine ablehnende Haltung der Fachwelt gegenüber Eigenbluttherapien erkennbar. In der einschlägigen Literatur – aus der die im vorliegenden Verfahren zitierte Druckschrift N18 stammt – werden Eigenbluttherapien sogar dann als vorteilhaft beschrieben, wenn das Blut dabei mit einer so reaktiven Substanz wie Ozon behandelt wird (vgl. N18, S. 316, li. Sp., zweiter Abs. von unten). Selbst die Tatsache, dass bei dieser Form der Eigenbluttherapie nicht näher definierte Mischungen aus verschiedenen Zytokinen entstehen, stellt für die Autoren der N18 kein Problem dar, da die von ihnen entwickelte Eigenbluttherapie keinerlei Nebenwirkungen aufweist (vgl. N18, S. 317, li. Sp., vierter Abs., zweiter Satz und S. 318, re. Sp. zweiter Abs., erster Satz). Dass bei dieser Therapie selbst das nach einer pharmakologisch induzierten Zytokin-Freisetzung üblicher Weise auftretende toxische Syndrom ausbleibt, führen die Autoren darauf zurück, dass bei der Eigenbluttherapie Zytokine unter ähnlichen Bedingungen freigesetzt werden wie in vivo, da die Zytokin-produzierenden Zellen nach der Reinfusion des autologen Vollbluts wieder in ihre zelluläre Mikroumgebung gelangen aus der sie ursprünglich entnommen wurden und daher keine überschüssigen Zytokine freisetzen (vgl. N18, S. 318, re. Sp., zweiter Abs.). Eine mit pharmakologisch bekannten Zytokin-Induktoren durchgeführte Stimulation führt nach Ansicht der Autoren dagegen zu einem so hohen Zytokinspiegel im Blutserum, dass dieser toxische Effekte auslöst (vgl. N18, S. 318, re. Sp., zweiter Abs., letzter Satz). Ein zum maßgeblichen Zeitpunkt bestehendes Vorurteil gegenüber Eigenbluttherapien bestätigt die in N18 vermittelte Lehre daher nicht. Sie

motiviert den Fachmann vielmehr dazu, pharmazeutische Wirkstoffe durch autologe Substanzen zu ersetzen.

Auch die in den Merkmalen 2.1 und 2.2 des Patentanspruchs 1 zusammengefassten verfahrenstechnischen Maßnahmen, die für den Erhalt des autologen IL-1Ra-Präparates angewendet werden und aus dem Befüllen einer Spritze mit einer Körperflüssigkeit sowie dem anschließenden Inkubieren der Spritze bestehen, vermögen im Hinblick auf den vorstehend zitierten Stand der Technik die erfinderische Tätigkeit nicht zu begründen. In der N18 verwenden die Autoren für die Ozonisierung, sowie die anschließende Inkubation des Vollbluts zwar keine Spritzen sondern sog. Beutel (vgl. N18, S. 318, li. Sp., zweiter Abs., erster und zweiter Satz). Da dem Fachmann für die Behandlung und Inkubation des Vollblutes aber auch andere Gefäße wie z. B. Vakutainer-Röhrchen bekannt sind, beruht die Inkubation von Vollblut in der für die Blutentnahme verwendeten Spritze nicht auf Überlegungen erfinderischer Art (vgl. N7, S. 549, li. Sp., zweiter Abs. und N8, S. 687, re. Sp., letzter Abs., erster und zweiter Satz).

Als merkmalsbegründend sieht der Senat auch die im Patentanspruch 1 unter dem Merkmal 1 genannte therapeutische Verwendung des autologen IL-1Ra-Präparates an, da durch sie das Anwendungsgebiet des mit dem beanspruchten Verfahren hergestellten autologen IL-1Ra im Sinne einer ersten medizinischen Indikation begrenzt wird und diese somit eine beschränkende Wirkung entfaltet (vgl. Benkard /Asendorf - Schmidt, PatG, § 5 Rdn. 52). Der therapeutische Einsatz von IL-1Ra bedurfte allerdings ebenfalls keine Überlegungen erfinderischer Art. Denn in dem mit dem Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten befassten Übersichtsartikel von W.P. Arend im „Journal of Clinical Investigation“ aus dem Jahr 1991 (= N10) wird bereits auf die therapeutische Relevanz dieser Substanz hingewiesen. So werden darin u.a. rheumatoide Arthritis oder Colitis als Krankheitsbilder beschrieben, bei denen die entzündungshemmenden Eigenschaften des IL-1Ra als bedeutsam erachtet werden (vgl. N10, S. 1448, re. Sp., zweiter Abs., erster und zweiter Satz sowie letzter Abs., erster und zweiter Satz i.V.m. S. 1449, li. Sp., zweiter Abs., erster Satz). Zudem findet sich in N10 der Hinweis, dass bei am

Tiermodell durchgeführten Studien vorteilhafte Effekte für die Behandlung eines septischen Schocks mit IL-1Ra nachgewiesen werden konnten (vgl. N10, S. 1448, re. Sp., vierter Abs.). Aber auch in klinischen Studien wird die Wirkung von IL-1Ra zur Reduzierung des Schweregrades eines Schocks oder einer Entzündung bereits untersucht (vgl. N8, S. 687, re. Sp., zweiter Abs., dritter Satz von unten oder KS2, S. 106, li. Sp., spaltenübergreifender Abs.). Folglich kann der von der Beklagten vertretenen Auffassung, der Fachmann habe keinen Anlass gehabt eine therapeutische Wirkung für autologes IL-1Ra zu erwarten, nicht gefolgt werden. Dies trifft um so mehr zu, als in N10 angegeben wird, dass die meisten inhibitorischen Effekte des IL-1Ra in Versuchen sowohl mit rekombinant hergestelltem, als auch mit nativem IL-1Ra nachgewiesen werden konnten (vgl. N10, S. 1448, li. Sp., dritter Abs.).

Selbst auf das Merkmal 3 des Patentanspruchs 1, wonach innere Strukturen der für die Blutabnahme verwendeten Spritze nicht mit einem Induktor beschichtet werden sollen, kann das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit nicht gestützt werden, da es - wie bereits zuvor ausgeführt - aus N9 bekannt ist, dass das im menschlichen Serum bzw. Plasma und damit auch im Vollblut enthaltene IgG für eine Stimulation der mononukleären Zellen des Blutes zur IL-1Ra-Produktion geeignet ist, sofern sich das IgG an Plastikoberflächen anheften kann. In Kenntnis dessen liegt nicht nur der Verzicht auf eine Beschichtung derjenigen Gefäße, die mit dem Vollblut in Kontakt kommen für den Fachmann auf der Hand, sondern auch der Verzicht auf weitere Stimulantien.

Die Bereitstellung von autologem IL-1Ra ergab sich für den Fachmann daher in nahe liegender Weise.

1.5 Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch in den rückbezogenen Patentansprüchen 2 bis 11 nicht zu erkennen. Die Beklagte hat diese in der mündlichen Verhandlung auch nicht isoliert verteidigt und für diese keinen eigenständigen erfinderischen Gehalt geltend gemacht.

III.

1. Der Patentanspruch 1 des 1. Hilfsantrags betrifft wie schon der erteilte Patentanspruch 1 ein Verfahren. Seinem Wortlaut nach entspricht der Patentanspruch 1 des 1. Hilfsantrags jedoch dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag, mit der Ausnahme, dass statt eines autologen IL-1Ra-Präparats nunmehr ein Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra in einer Körperflüssigkeit beansprucht wird. Nachdem die ex vivo-Anreicherung von Zytokinen sowie deren Antagonisten in autologem Vollblut zur Durchführung einer Eigenbluttherapie für den Fachmann – wie vorstehend unter II.1.4 dargelegt – eine in Betracht zu ziehende Alternative darstellt (vgl. N18) und es als bekannt vorauszusetzen ist, dass die in vitro-Bildung des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten in Monozytenkulturen in Abhängigkeit von an den Plastikoberflächen der Kulturgefäße adsorbierten Serum- und Plasma-Bestandteilen ohne weitere Stimulantien möglich ist (vgl. Streitpatent N1, Abs. [0003] und N9), treffen die zum Erzeugnisanspruch 1 des Hauptantrags dargelegten Gründe auf den Verfahrensanspruch 1 des 1. Hilfsantrags entsprechend zu.

2. Nichts anderes gilt hinsichtlich der Hilfsanträge 2 und 3, deren jeweiliger Patentanspruch 1 aufgrund der Nennung definierter, therapeutischer Verwendungen im Vergleich zum Patentanspruch 1 des 1. Hilfsantrags weiter beschränkt worden ist. Dabei leitet sich die im Patentanspruch 1 des 2. Hilfsantrags genannte Behandlung von IL-1Ra-assoziierten Krankheiten vom erteilten Patentanspruch 1 ab, da es eine immanente Eigenschaft des IL-1Ra ist, mit Krankheiten verbunden zu sein, die durch den Antagonisten des IL-1Ra ausgelöst werden; die im Patentanspruch 1 des 3. Hilfsantrags genannte Behandlung neurologisch bedingter Rückenbeschwerden oder neuroorthopädischer Krankheiten geht auf die Angaben in Absatz [0021] der Streitpatentschrift zurück. Die Änderungen sind damit zulässig.

Darüber hinaus sind die im jeweiligen Patentanspruch 1 genannten therapeutischen Anwendungen merkmalsbegründend, da durch sie - wie bereits zuvor im Zusammenhang mit dem Hauptantrag dargelegt - die Anwendungsgebiete des mit

dem beanspruchten Verfahren hergestellten autologen IL-1Ra im Sinne einer ersten medizinischen Indikation begrenzt werden und diese somit eine beschränkende Wirkung entfalten (vgl. Benkard /Asendorf - Schmidt, PatG, § 5 Rdn. 52). Ob für die im Patentanspruch 1 des 3. Hilfsantrags genannten Krankheitsbilder allerdings die Priorität vom 1. Februar 1999 wirksam in Anspruch genommen werden kann und folglich Druckschrift N5 als relevanter Stand der Technik für die darin offenbarte technische Lehre zu berücksichtigen ist, erscheint fraglich. Die abschließende Klärung dieser Frage kann jedoch dahingestellt bleiben, da die im Patentanspruch 1 des 3. Hilfsantrags genannten medizinischen Indikationen zur Begründung einer erfinderischen Tätigkeit nichts beitragen können. So war dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt, dass der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist bei Krankheitsbildern des orthopädischen Formenkreises, wie z. B. rheumatoider Arthritis eine Rolle spielt (vgl. N10, S. 1448, re. Sp., zweiter und dritter Abs.). Demzufolge liegen auch neuroorthopädische Krankheitsbilder im Blickfeld des Fachmanns. Hinsichtlich der im Patentanspruch 1 des 2. Hilfsantrags genannten IL-1RA-assoziierten Krankheiten ist festzustellen, dass der Fachmann schon aufgrund seines allgemeinen Fachwissens den Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten nur für solche Krankheiten als relevant erachten wird, die durch einen Antagonisten des IL-1Ra wie Interleukin-1 ausgelöst werden, da die bekannte antagonistische und damit antiinflammatorische Eigenschaft des IL-1Ra nur in diesem Fall zum Tragen kommt (vgl. KS2, S. 106, li. Sp., spaltenübergreifender Abs. und N7, S. 548, Summary, erster Satz). Die Anwendung von autologem IL-1Ra bei medizinischen Indikationen wie sie im jeweiligen Patentanspruch 1 des 2. und 3. Hilfsantrags angegeben sind, werden durch den zitierten Stand der Technik somit ebenfalls nahegelegt.

3. Der Patentanspruch 1 des 4. Hilfsantrages entspricht dem erteilten Patentanspruch 1 und ist demnach allgemeiner formuliert als der Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 1 bis 3, da in diesem weder ein Verwendungszweck für das hergestellte autologe IL-1Ra angegeben wird, noch die Maßgabe existiert, dass auf eine Beschichtung der inneren Strukturen der Spritze mit einem Induktor zu verzichten sei.

Es kann dahingestellt bleiben, inwiefern die Neuheit dieses Verfahrens im Hinblick auf die nachveröffentlichte Druckschrift N5 gegeben ist, denn zum Herstellungsverfahren des Patentanspruchs 1 gemäß 4. Hilfsantrag konnte der Fachmann ohne erfinderisches Zutun gelangen. Wie aus dem Dokument N18 zu ersehen ist, handelt es sich bei der Entnahme von Vollblut, seiner Inkubation, sowie der anschließenden Reinfusion des inkubierten Vollblutes im Rahmen einer Eigenbluttherapie, bei der Zytokine sowie Zytokin-Antagonisten im Blut angereichert werden sollen, um übliche verfahrenstechnische Maßnahmen (vgl. N18, S. 318, li. Sp., zweiter bis vierter Abs. und S. 319, li. Sp., dritter Abs.). Eine Spritze dabei sowohl für die Blutentnahme, als auch für die Inkubation des Blutes zu verwenden liegt für den Fachmann auf der Hand, da für die Blutentnahme nur eine Spritze in Frage kommt und für die Inkubation von Vollblut in der Fachwelt die verschiedensten Gefäße als geeignet erachtet werden (vgl. N8, S. 687/688, seitenübergreifender Abs. und N18, S. 318, li. Sp., zweiter Abs., zweiter Satz). Damit aber ergibt sich für den Patentanspruch 1 des 4. Hilfsantrags keine andere Beurteilung, als für den jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 1 bis 3.

4. Der Patentanspruch 1 des 5. Hilfsantrags entspricht im Wesentlichen dem Patentanspruch 1 des 1. Hilfsantrags, allerdings mit dem Unterschied, dass nach der Inkubation und Bildung des IL-1Ra in der Körperflüssigkeit, zusätzlich die in der Beschreibung des Streitpatents angegebene Abtrennung der festen Bestandteile aus der Flüssigkeit erfolgt (vgl. Streitpatent N1, Abs. [0021], erster Satz). Mit der Aufnahme dieses Merkmals mag der beanspruchte Gegenstand weiter beschränkt worden sein, zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit kann dieses Merkmal jedoch nichts beitragen. Denn wie aus den Druckschriften N7 und N8 ersichtlich ist, wusste der Fachmann bereits, dass sich die von den Immunzellen des Blutes freigesetzten Zytokine im Blutplasma und damit im flüssigen Anteil des Blutes, aus dem die festen Blutkörperchen abgetrennt worden sind, anreichern (vgl. N7, S. 549, li. Sp., zweiter Abs. und N8, S. 688, li. Sp., zweiter Abs.). Das Abtrennen fester Bestandteile aus Körperflüssigkeiten wie Blut stellt in einem Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra daher eine rein handwerkliche Tätigkeit dar, die dem allgemeinen Können und Wissen des Fachmanns zuzurechnen ist. Denn bei

Blutplasma handelt es sich um eine im medizinischen Bereich häufig verwendete Flüssigkeit. Demzufolge beruht auch das im Patentanspruch 1 des 5. Hilfsantrags beschriebene Verfahren zur Herstellung von autologem IL-1Ra in einer Körperflüssigkeit nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

5. Da die mit den Hilfsanträgen 1 bis 5 jeweils verteidigten rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 11 im Wortlaut mit den Patentansprüchen 2 bis 11 des Hauptantrags übereinstimmen, gilt das unter II.1.5 Ausgeführte hier entsprechend, nämlich dass diese Patentansprüche keinen eigenen erfinderischen Gehalt erkennen lassen und ein solcher von der Beklagten auch nicht geltend gemacht wird. Das Streitpatent ist deshalb vollumfänglich für nichtig zu erklären.

IV.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO. Der Ausspruch zur vorläufigen Vollstreckbarkeit ergibt sich aus § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 ZPO.

Engels Dr. Proksch-Ledig Prietzel-Funk Dr. Schuster Dr. Münzberg

ist wegen Erkrankung an der Unterschrift verhindert.

Engels

Pr