



BUNDESPATENTGERICHT

15 W (pat) 29/05

(Aktenzeichen)

Verkündet am
11. Februar 2010

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend das Patent 196 51 093

...

...

hat der 15. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 11. Februar 2010 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Feuerlein, der Richterin Schwarz-Angele sowie der Richter Dr. Egerer und Dr. Lange

beschlossen:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Gründe

I.

Auf die am 9. Dezember 1996 eingereichte Patentanmeldung hat das Deutsche Patent- und Markenamt das Patent 196 51 093 mit der Bezeichnung

„Rezeptorbindungsassay zum Nachweis von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern sowie Reagenziensatz für die Durchführung eines solchen Rezeptorbindungsassays“

erteilt. Der Veröffentlichungstag der Patenterteilung ist der 10. Juni 1999.

Nach Prüfung der dagegen eingelegten Einsprüche wurde das Patent mit Beschluss der Patentabteilung 52 des Deutschen Patent- und Markenamts vom 22. März 2005 widerrufen. Dem Beschluss lagen gemäß Hauptantrag die Patentansprüche 1 bis 15 in der erteilten Fassung, gemäß Hilfsantrag die Patentansprüche 1 bis 14, eingegangen am 5. Februar 2002, zugrunde.

Die Patentansprüche in der erteilten Fassung haben folgenden Wortlaut:

1. Kompetitiver Rezeptorbindungsassay zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern in einer biologischen Probe, bei dem man die Probe in einer Reaktionsmischung gleichzeitig oder nacheinander mit (i) einem TSH-Rezeptor in Form einer solubilisierten nativen humanen oder tierischen oder rekombinanten TSH-Rezeptor-Präparation, (ii) einem primären Kompetitor für wenigstens einen Teil der in der Probe zu erwartenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper und (iii) einem Mittel für die Abtrennung eines Komplexes aus dem TSH-Rezeptor und daran gebundenen Bestandteilen der Reaktionsmischung von der flüssigen Phase umsetzt, und bei dem man die Anwesenheit und/oder Menge der zu bestimmenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper in der biologischen Probe auf der Basis der Menge eines Kompetitors in dem von der flüssigen Phase abgetrennten TSH-Rezeptor-Komplex oder anhand der Restmenge des ungebundenen primären Kompetitors in der Flüssigphase ermittelt, wozu man den Kompetitor in markierter Form einsetzt oder nach der Fest-Flüssig-Trennung markiert, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung ferner in Gegenwart mindestens eines monoklonalen oder polyklonalen Antikörpers durchführt, der spezifisch gegen eine Peptid-Teilsequenz des TSH-Rezeptors gerichtet ist, und daß dieser spezifische Antikörper als Mittel zur Immobilisierung eines Komplexes aus TSH-Rezeptor und primärem Kompetitor und/oder als sekundärer Kompetitor für einen weiteren Teil der in einer Probe zu erwartenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper eingesetzt wird, wobei der primäre oder der sekundäre Kompetitor markiert oder selektiv markierbar ist.
2. Rezeptorbindungsassay nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine spezifische Antikörper in festphasengebundener Form eingesetzt wird und der primäre Kompetitor markiertes TSH oder ein markierter weiterer TSH-Rezeptor-Antikörper ist, wobei der festphasengebundene spezifische Antikörper im wesentlichen unbeeinflusst von der Bindung des primären Kompetitors an den TSH-Rezeptor bindet.
3. Rezeptorbindungsassay nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der festphasengebundene Antikörper gleichzeitig ein sekundärer Kompetitor ist, der mit solchen TSH-Rezeptor-Autoantikörpern aus der Probe, die die Bindung des primären Kompetitors an den TSH-Rezeptor nicht behindern, um ein von dem primären Kompetitor nicht erkanntes Epitop kompetiert.
4. Rezeptorbindungsassay nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der markierte weitere TSH-Rezeptor-Antikörper mit TSH um Epitope des TSH-Rezeptors kompetiert.
5. Rezeptorbindungsassay nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der festphasengebundene Antikörper als sekundärer Kompetitor mit solchen TSH-Rezeptor-Autoantikörpern aus der Probe kompetiert, deren Auftreten für den Morbus Basedow charakteristisch ist, die jedoch nicht mit TSH kompetieren.
6. Rezeptorbindungsassay nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die mit dem sekundären Kompetitor kompetierenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper zu den stimulierenden Autoantikörpern (TSI) gehören.
7. Rezeptorbindungsassay nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine Antikörper in markierter Form als sekundärer Kompetitor in der flüssigen Phase eingesetzt wird und daß ein festphasengebundenes TSH als Mittel für die Abtrennung eines Komplexes aus dem TSH-Rezeptor und daran gebundenen Bestandteilen der Reaktionsmischung sowie als primärer Kompetitor eingesetzt wird.

8. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine weitere Antikörper durch an sich bekannte Immunisierung eines geeigneten Tiers mit einem rekombinanten partiellen TSH-Rezeptor, insbesondere der extrazellulären Domäne oder einer extrazellulären Schlinge der membranverankerten Domäne eines TSH-Rezeptors, und durch affinitätschromatographische Fraktionierung der gebildeten Antikörper unter Verwendung immobilisierter Teilpeptide des zur Immunisierung verwendeten partiellen TSH-Rezeptors hergestellt wurde.
9. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine weitere Antikörper ein durch an sich bekannte Immunisierung eines geeigneten Tiers mit einem rekombinanten partiellen TSH-Rezeptor, insbesondere dem rekombinanten extrazellulären Teil eines TSH-Rezeptors oder einem kürzeren Teilpeptid davon, an sich bekannte Fusion antikörperproduzierender Milzzellen mit Myelomzellen und an sich bekannte Selektion einzelner antikörperproduzierender Hybridzellen und deren Kultivierung hergestellter monoklonaler Antikörper ist.
10. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine weitere Antikörper gegen ein TSH-Rezeptor-Teilpeptid gebildet wurde, das ausgewählt ist aus Peptiden mit den Aminosäuren 20–39, 32–54, 287–301, 361–381 oder 739–758 der Aminosäuresequenz des vollständigen TSH-Rezeptors.
11. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man als Festphase Träger in Form von Partikeln, Teströhrchen oder Mikrotiterplatten aus Kunststoff oder Glas oder in Form von magnetischen Polymerpartikeln, Polymergelen oder Filtern verwendet und man den mindestens einen Antikörper oder TSH an einen solchen Träger direkt oder indirekt gebunden einsetzt.
12. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Markierung des primären oder sekundären Kompetitors eine an sich bekannte Markierung verwendet, die ausgewählt ist aus einem Radionuklid, einem Enzym, einem Enzymsubstrat oder einem Bestandteil eines Chemilumineszenz- oder Fluoreszenz-Markierungssystems.
13. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man einen primären oder sekundären Kompetitor einsetzt, der an eine Komponente eines spezifischen Bindungssystems gebunden ist, und daß man den gebildeten TSH-Rezeptor-Komplex durch Umsetzung mit einem Reaktionspartner markiert oder immobilisiert, der die zweite Komponente des spezifischen Bindungssystems aufweist, die an eine detektierbare Markierung oder eine Festphase gebunden ist.
14. Rezeptorbindungsassay nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die zu bestimmenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper rezeptorstimulierende Autoantikörper sind, deren Auftreten in einem Humanserum für den Morbus Basedow charakteristisch ist.
15. Reagenziensatz zur Durchführung eines kompetitiven Rezeptorbindungsassays nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß er, neben weiteren üblichen Komponenten eines derartigen Reagenziensatzes, enthält:
 - (i) eine solubilisierete TSH-Rezeptor-Präparation,
 - (ii) markiertes TSH oder einen markierten spezifischen TSH-Rezeptor-Antikörper, und
 - (iii) einen Festphasenträger, an den ein spezifischer TSH-Rezeptor-Antikörper oder TSH gebunden ist.

Wegen des Wortlauts der Patentansprüche 1 bis 14 gemäß Hilfsantrag wird auf die Patentakte verwiesen.

Der Widerruf des Patents wurde im Wesentlichen damit begründet, dass der Gegenstand des Patentanspruchs 1 sowohl gemäß Hauptantrag als auch gemäß Hilfsantrag gegenüber dem Inhalt der Druckschriften EP 719 858 A2 sowie Janeway, C.A., Travers, P.: Immunologie, Heidelberg: Spektrum 1995, S. 125 - 126 ISBN 3-86025-266-6 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

Die Einsprechende zu 2) hatte darüber hinaus die mangelnde erfinderische Tätigkeit gegenüber der Druckschrift DE 41 20 412 C1 in Verbindung mit dem Wissen und Können des Fachmanns als Widerrufsgrund vorgetragen (vgl. Schrifts. v. 10. September 1999, S. 6 Punkt 2.2.2, PA EII Bl. 7/8).

Die Einsprechenden hatten daneben auch mangelnde Ausführbarkeit, zum Einen über die beanspruchte Breite, zum Anderen hinsichtlich des Erfordernis des Einsatzes eines TSH-Antiserums im Hinblick auf endogenes TSH, was jedoch nicht offenbart sei (vgl. z. B. Schrifts. d. Einspr. I v. 20.6.02 S. 3; Schrifts. d. Einspr. II v. 10.6.99 S. 8 Mitte und S. 12), sowie fehlende Neuheit des Patentgegenstands gegenüber den Druckschriften Acta Endocrinologica 102 (1983) 49-56, EP 0 719 858 A2 sowie Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78 (1981) 3180-3184 geltend gemacht (vgl. PA, Schrifts. d. Einspr. I v. 3.9.99 S. 3 unten S. 5 Mitte; Schrifts. d. Einspr. II v. 10.6.99 S. 3 Mitte).

Gegen diesen Beschluss hat die Patentinhaberin Beschwerde eingelegt.

In der mündlichen Verhandlung am 11. Februar 2010 hat die Patentinhaberin geänderte Patentansprüche 1 bis 11 vorgelegt und verteidigt das Patent mit dieser geänderten Anspruchsfassung. Patentanspruch 1 der demnach verteidigten Fassung hat folgenden Wortlaut:

„1. Kompetitiver Rezeptorbindungsassay zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern in einer biologischen Probe, bei dem man die Probe in einer Reaktionsmischung nacheinander mit (i) einem TSH-Rezeptor in Form einer solubilisierten nativen porcinen TSH-Rezeptor-Präparation, (ii) einem markierten primären Kompetitor für wenigstens einen Teil der in der Probe zu erwartenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper und (iii) einem Mittel für die Abtrennung eines Komplexes aus dem TSH-Rezeptor und daran gebundenen Bestandteilen der Reaktionsmischung von der flüssi-

gen Phase umgesetzt, und bei dem man die Anwesenheit und/oder Menge der zu bestimmenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper in der biologischen Probe auf der Basis der Menge des primären markierten Kompetitors in dem von der flüssigen Phase abgetrennten TSH-Rezeptor-Komplex ermittelt, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung ferner in Gegenwart eines monoklonalen Antikörpers durchführt, der ein durch an sich bekannte Immunisierung eines geeigneten Tiers mit einem kürzeren synthetischen Teilpeptid des TSH-Rezeptors, an sich bekannte Fusion antikörperproduzierender Milzzellen mit Myelomzellen und an sich bekannte Selektion einzelner antikörperproduzierender Hybridzellen und deren Kultivierung hergestellter monoklonaler Antikörper ist und spezifisch eine Peptid-Teilsequenz des TSH-Rezeptors erkennt, und dass dieser spezifische Antikörper als Mittel zur Immobilisierung eines Komplexes aus TSH-Rezeptor und primärem Kompetitor sowie gegebenenfalls als sekundärer Kompetitor für einen weiteren Teil der in einer Probe zu erwartenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper eingesetzt wird.

Wegen des Wortlauts der Patentansprüche 2 bis 11 der verteidigten Fassung wird auf die Gerichtsakte verwiesen.

Die Patentinhaberin vertritt die Auffassung, der Gegenstand des Patentanspruchs 1 sei gegenüber dem vorgebrachten Stand der Technik neu und erfindetisch und im Übrigen auch ausführbar.

Der Vertreter der Patentinhaberin stellt den Antrag,

den Beschluss des Patentamts aufzuheben und das Patent beschränkt aufrechtzuerhalten

auf Grundlage der Patentansprüche 1 bis 11 gemäß Hauptantrag,
überreicht in der mündlichen Verhandlung,
Beschreibung und Zeichnungen wie Patentschrift DE 196 51 093
C2.

Die Einsprechenden I und II, die, wie angekündigt, nicht zur mündlichen Verhandlung erschienen sind, haben schriftsätzlich jeweils den Antrag gestellt, die Beschwerde zurückzuweisen.

Wegen weiterer Einzelheiten des Vorbringens der Beteiligten wird auf den Inhalt der Akten verwiesen.

II.

Die Beschwerde der Patentinhaberin ist frist- und formgerecht eingelegt worden und zulässig (PatG § 73). Sie hat jedoch keinen Erfolg. Denn einem Rezeptorbindungsassay gemäß Patentanspruch 1 in der verteidigten Fassung mangelt es jedenfalls ausgehend von der Lehre der Druckschrift DE 41 20 412 C1 an der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit.

1. Das Streitpatent betrifft in der nunmehr verteidigten Fassung des Patentanspruchs 1 einen
 - 1) Kompetitiven Rezeptorbindungsassay
 - 2) zur Bestimmung der Anwesenheit und/oder der Menge von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern in einer biologischen Probe
 - 2.1) auf der Basis der Menge des primären markierten Kompetitors in dem von der flüssigen Phase abgetrennten TSH-Rezeptor-Komplexes

- 3) durch nacheinander erfolgende Umsetzung der Probe
 - 3.1) mit einer nativen porcinen TSH-Rezeptor-Präparation in solubilisierter Form,
 - 3.2) mit einem markierten primären Kompetitor für wenigstens einen Teil der in der Probe zu erwartenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper,
 - 3.3) mit einem Mittel für die Abtrennung von der flüssigen Phase eines Komplexes aus dem (solubilisierten) TSH-Rezeptor und daran angebondenen Bestandteilen der Reaktionsmischung,
 - 4) ferner in Gegenwart eines monoklonalen Antikörpers (TSH-Rezeptor-Antikörper)
 - 4.1) der monoklonale Antikörper ist hergestellt durch an sich bekannte Immunisierung eines geeigneten Tiers mit einem synthetischen kürzeren Teilpeptid des TSH-Rezeptors, an sich bekannte Fusion antikörperproduzierender Milzzellen mit Myelomzellen und an sich bekannte Selektion einzelner antikörperproduzierender Hybridzellen und deren Kultivierung,
 - 4.2) der Antikörper erkennt spezifisch eine Peptid-Teilsequenz des TSH-Rezeptors,
 - 4.3) als Mittel zur Immobilisierung eines Komplexes aus TSH-Rezeptor und primärem Kompetitor
- sowie gegebenenfalls
- 4.4) als sekundärer Kompetitor für einen weiteren Teil der in der Probe zu erwartenden TSH-Rezeptor-Autoantikörper.

2. Gegen die nunmehr verteidigte Fassung des Patentanspruchs 1 bestehen bereits Bedenken hinsichtlich der Offenbarung und damit der Zulässigkeit der geänderten Merkmale 3.1, 4.1 und 4.2.

Ein Offenbarungsnachweis für die vorgenommene Einschränkung des beanspruchten Rezeptorbindungsassays auf eine native TSH-Rezeptor-Präparation vom Schwein (Merkmal 3.1) ergibt sich lediglich aus dem (einzigen) Ausführungsbeispiel (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 6 Z. 57 bis S. 9 Z. 18, dort nur S. 7 Z. 36). Diese vorgenommene Einschränkung lässt jedoch die konkrete Kombination mit den übrigen Komponenten des Assays, nämlich monoklonale Antikörper hergestellt gegen Teilpeptide des humanen TSH-Rezeptors und radiojodiertes bovines TSH, in diesem Ausführungsbeispiel unberücksichtigt (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 7 Z. 38, S. 6 Z. 12 bis 14). Eine Einschränkung müsste sämtliche Komponenten und nicht nur, wie geschehen, eine Komponente, hier die TSH-Rezeptor-Präparation vom Schwein, betreffen. Insofern fehlt in den Merkmalen 4.1 (product-by-process Merkmal) und 4.2 (Eigenschaft, die sich aus dem Herstellungsverfahren ergibt) jedenfalls jeweils die Einschränkung auf den humanen TSH-Rezeptor. Dieser Mangel betrifft auch den monoklonalen Antikörper, der in dem Beispiel nur gegen ein Peptid mit den Aminosäuren 20 bis 39 des vollständigen humanen TSH-Rezeptors gerichtet ist (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 7 Z. 13 bis 15 i. V. m. Z. 24 bis 27 und 39 bis 40).

Eine Textstelle für eine darüber hinaus gehende allgemeine Offenbarung für den Einsatz einer „porcinen TSH-Rezeptor-Präparation“, die ein Loslösen von den übrigen Komponenten des Ausführungsbeispiels erlauben würde, existiert dagegen nicht. Bei den Textstellen auf Seite 2, Zeilen 36 bis 43 sowie Seite 5 Zeilen 3 bis 6 handelt es sich ausnahmslos um Ausführungen zum Stand der Technik und nicht um die erfindungsgemäße Ausgestaltung des Rezeptorbindungsassays.

3. Was die angegriffene Ausführbarkeit anbelangt, so ist der diesbezügliche Einwand hinsichtlich der Anspruchsbreite in der nunmehr verteidigten Fassung auch unter Berücksichtigung von BGH-Taxol (vgl. GRUR 2001, 816) durchaus

beachtlich und zwar deshalb, weil die Kombination des nativen porcinen TSH-Rezeptors mit gegen beliebige Teilsequenzen des humanen (h)TSH-Rezeptors gerichteten monoklonalen Antikörpern nicht ohne Weiteres zu zumindest befriedigenden Ergebnissen führt.

Dies gilt selbst für das einzige Ausführungsbeispiel und zwar insofern, als bereits unklar ist, ob es sich bei dem Ausführungsbeispiel wegen des Passus „ein Peptid mit den Aminosäuren 20 bis 39“ um das Peptid bestehend aus den Aminosäuren 20 bis 39 oder um ein Peptid umfassend die Aminosäuresequenz 20 bis 39 handelt.

Unerörtert bleiben kann schließlich der Einwand mangelnder Ausführbarkeit in Bezug auf das mögliche Erfordernis des im Streitpatent nicht offenbarten Einsatzes eines TSH-Antiserums im Hinblick auf in der zu untersuchenden Probe vorhandenes endogenes TSH.

4. Die Frage der Zulässigkeit der vorgenommenen Anspruchsänderung kann jedoch ebenso unentschieden bleiben wie die Frage der Ausführbarkeit des demgemäß geänderten verteidigten Gegenstands. Denn dem beanspruchten Rezeptorbindungsassay mangelt es jedenfalls an der zur Patentierung erforderlichen erfinderischen Tätigkeit.

Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist von der Aufgabe auszugehen, die darin besteht, einen kompetitiven Rezeptorbindungsassay zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern zu schaffen, der die in der Beschreibungseinleitung des Streitpatents beschriebenen Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist, wobei demgegenüber eine erhöhte klinische Wertigkeit erhalten werden soll. Insbesondere soll ein solcher Test es ermöglichen, die aus den Reaktionspartnern des Bestimmungsverfahrens gebildeten TSH-Rezeptor-Komplexe zur Messung an einer üblichen Festphase zu immobilisieren und die bestehenden Einschränkungen bezüglich verwendbarer Markierungen zu überwinden. Auch soll eine automatisierte Durchführung derartiger Rezeptorbindungsassays unter An-

wendung der hierzu erforderlichen Reagenzienkits möglich sein (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 4 Z. 44 bis 56).

Die Lösung dieser Aufgabe durch einen Rezeptorbindungsassay mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 in der nunmehr verteidigten Fassung war indes für den Fachmann, ein mit der Entwicklung immunologischer Tests befasster und vertrauter Biochemiker oder Chemiker, ausgehend von der Lehre der Druckschrift DE 41 20 412 C1 (1), die in der Streitpatentschrift zitiert ist (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 3 Z. 35 bis 43) naheliegend.

Die Druckschrift (1) betrifft die Bestimmung von Antikörpern, insbesondere von Autoantikörpern, in biologischen Flüssigkeiten zur Diagnose von Autoimmunerkrankungen (vgl. (1) Sp. 1 Z. 3 bis 8) und damit ein immunologisches Bestimmungsverfahren, zu dem das streitpatentgemäße Verfahren, wie in der Beschreibung des Streitpatents selbst ausgeführt (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 5 Z. 39 bis 45), als analog anzusehen ist.

Die Analogie zwischen dem in (1) am Beispiel der hTPO-Autoantikörper beschriebenen Verfahren und dem Verfahren zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern gemäß Streitpatent besteht im Einzelnen darin, dass gemäß (1), wie auch streitpatentgemäß, die Probe umgesetzt wird (vgl. Merkmal 3) mit einer vorgegebenen Menge des nativen Antigens hTPO in solublisierter Form (vgl. Merkmal 3.1), einem monoklonalen anti-hTPO-Antikörper in immobilisierter Form (vgl. Merkmale 4 und 4.3 i. V. m. Anspr. 2), sowie einem weiteren Antikörper mit einem detektierbarem Markierungsanteil (vgl. Merkmal 3.2 i. V. m. Anspr. 2). Anschließend trennt man die feste Phase von der flüssigen Phase und bestimmt die Menge einer über das Antigen hTPO an die feste Phase gebundenen oder in der flüssigen Phase verbliebenen Markierung (vgl. Merkmal 3.3 i. V. m. Merkmalen 2, 2.1). Der monoklonale anti-hTPO-Antikörper wird hergestellt durch an sich bekannte Immunisierung der Maus (vgl. Merkmal 4.1) und erkennt spezifisch eine Region und damit eine Peptid-Teilsequenz des hTPO, die auch von humanen anti-hTPO-Autoantikörpern erkannt wird (vgl. Merkmale 4.2 und ggf. 4.4). Die vorste-

henden Merkmale sind aus der Druckschrift (1) unmittelbar zu entnehmen (vgl. (1) z. B. Anspr. 1 i. V. m. Sp. 8 Z. 54 bis Sp. 10 Z. 46), wobei es sich selbstverständlich um einen kompetitiven Rezeptorbindungsassay handelt (vgl. Merkmal 1) und der weitere Antikörper mit dem detektierbaren Makierungsteil als (primärer) Kompetitor (vgl. Merkmal 3.2 i. V. m. Merkmal 2.1) sowie der monoklonale immobilisierte Antikörper ggf. als (sekundärer) Kompetitor (vgl. Merkmal 4 i. V. m. 4.4) für einen Bereich (Peptid-Teilsequenz) des Antigens hTPO fungieren, der auch von den zu bestimmenden Autoantikörpern gegen hTPO erkannt wird (vgl. (1) z. B. Sp. 8 Z. 19 bis 50, insbes. Z. 39 bis 45).

Die Übertragung dieses in (1) nicht nur für hTPO sondern allgemein vorbeschriebenen Verfahrens auf die Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern wird dem Fachmann bereits dadurch nahegelegt, dass in der Beschreibung von (1) als Autoantigen einer Schilddrüsen-assoziierten Autoimmunerkrankung, die mit Hilfe des allgemein beschriebenen Verfahrens diagnostiziert werden kann, neben dem Thyreoglobulin und der Schilddrüsenperoxidase (TPO) auch der TSH-Rezeptor genannt ist (vgl. (1) Sp. 2 Z. 62 bis Sp. 3 Z. 22, insbes. Sp. 3 Z. 5 bis 18).

Angeregt dadurch und ausgehend davon wird der Fachmann bei der Planung eines solchen Analogieverfahrens zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern ohne Weiteres eine native solubilisierete TSH-Rezeptor-Präparation vom Schwein anstelle von TPO einsetzen, die, wie auch in der Beschreibung des Streitpatents ausgeführt, bereits Bestandteil herkömmlicher Tests ist (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 2 Z. 36 bis 43; Medipan TSH Rezak® - Arbeitsanleitung Stand 1. Oktober 1996, Blatt 1 re. Sp. Testprinzip Abs. 1). Die erforderlichen monoklonalen Antikörper wird er selbstverständlich in analoger und auf, wie auch in der Streitpatentschrift zugestanden, übliche Weise (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 7 Abs. 2) gegen den TSH-Rezeptor herstellen, wofür er, falls erforderlich, beispielsweise ein Vorbild in der EP 0 719 858 A2 (2) findet (vgl. (2) Sp. 7 Z. 24 bis 47). Dabei ist es für den Fachmann, wie im Fall des TPO, nicht nur selbstverständlich, dass solche monoklonalen Antikörper auch lediglich gegen eine synthetische ge-

eignete Teilsequenz des Antigens, hier dem TSH-Rezeptor hergestellt werden können (vgl. hierzu auch DE 196 51 093 C2 S. 6 Z. 12 bis 25), sondern dass sie auch spezifisch eine Peptid-Teilsequenz des TSH-Rezeptors erkennen (vgl. Merkmale 4.1 und 4.2). Entsprechendes gilt für eine gegebenenfalls vorteilhafte Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien der Merkmale 3 bis 3.3 und 4 zur Probenflüssigkeit.

Dem steht auch nicht entgegen, dass in der Streitpatentschrift (vgl. a. a. O. S. 3 Z. 35 bis 43, insbes. Z. 40 bis 43) ausgeführt wird, es sei bisher nicht gelungen, das Verfahrensprinzip gemäß (1) auf Fälle zu übertragen, bei denen das Autoantigen ein Rezeptor und der markierte Bindungspartner ein markiertes Hormon wie z. B. TSH sei. Denn zum Einen sind native solubilisierete porcine TSH-Rezeptoren ausweislich der Streitpatentschrift bereits Bestandteil kommerzieller kompetitiver Rezeptorbindungsassays auf TSH-Rezeptor-Autoantigene (vgl. DE 196 51 093 C2 S. 2 Z. 36 bis 43) und zum Anderen umfasst Anspruch 1 ausweislich des darauf rückbezogenen Anspruchs 2 als markierten Bindungspartner neben markiertem TSH auch einen markierten weiteren TSH-Rezeptor-Antikörper, sodass sich der Fachmann deshalb nicht davon abhalten lassen wird, einen Rezeptorbindungsassay zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantigenen nach dem Vorbild und in Analogie zu dem in (1) beschriebenen Verfahren auszuführen.

Im Übrigen wird der Fachmann durch die EP 0 719 858 A2, die dem nicht zu be-
anstandenden Widerrufsbeschluss der Patentabteilung zugrunde lag, und den
darin beschriebenen kompetitiven Rezeptorbindungsassay zur Bestimmung von
TSH-Rezeptor-Autoantikörpern angeregt, anstelle eines markierten monoklonalen
Antikörpers auch markiertes TSH einzusetzen (vgl. EP 0 719 858 A2 Sp. 5 Z. 17
bis Sp. 7 Z. 22, insbes. Sp. 6 Z. 4 bis 16), sodass auch die Ausgestaltung des be-
anspruchten Verfahrens mit markiertem TSH nahegelegen hat.

Erfinderisches Zutun ist bei dieser zur Lehre der Druckschrift (1) analogen Vorgehensweise nicht erforderlich. Patentanspruch 1 ist deshalb mangels erfinderischer Tätigkeit gegenüber (1) in Verbindung mit dem Wissen und Können des Fachmanns nicht gewährbar.

5. Die Patentinhaberin hat in der mündlichen Verhandlung nach ausführlicher Erörterung der Sachlage abschließend nur einen Hauptantrag gestellt. Weitere Anhaltspunkte für ein stillschweigendes Begehren einer weiter beschränkten Fassung haben sich nicht ergeben. Infolgedessen hat die Patentinhaberin die Aufrechterhaltung des Patents erkennbar nur im Umfang eines Anspruchssatzes beantragt, der zumindest einen nicht rechtsbeständigen Anspruch enthält. Deshalb war das Patent insgesamt zu widerrufen. Auf die übrigen Patentansprüche brauchte bei dieser Sachlage nicht gesondert eingegangen zu werden (BGH GRUR 2007, 862, Informationsübermittlungsverfahren II; Fortführung von BGH GRUR 1997, 120, Elektrisches Speicherheizgerät).

Feuerlein

Schwarz-Angele

Egerer

Lange

Bb