

Beglaubigte Abschrift



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
27. September 2022

3 Ni 38/20 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitssache

...

betreffend das europäische Patent 1 289 571
(DE 601 04 421)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 27. September 2022 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, den Richter Schwarz, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und die Richterin Dr.-Ing. Philipps

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 289 571 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte war eingetragene Inhaberin des aufgrund der als WO 2002/024235 veröffentlichten internationalen Anmeldung vom 11. Mai 2001 unter Inanspruchnahme der Priorität aus der europäischen Anmeldung EP 00110084 vom 12. Mai 2000 auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilten und infolge Zeitablaufs im

Mai 2021 erloschenen europäischen Patents 1 289 571 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „PROCHELATORS OF RADIOMETAL LABELED MOLECULES“ (in deutscher Sprache laut Streitpatent: „PROCHELATORS VON RADIOMETALL MARKIERTEN MOLEKÜLEN“).

Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen DE 601 04 421.5 geführte Streitpatent betrifft u.a. Prochelatoren von Radiometallmarkierten Molekülen zur Kopplung an biologisch aktive Peptide sowie Radiometallmarkierte Peptide (Streitpatent, Abs. [0001]). Es umfasste in der erteilten Fassung den unabhängigen Stoffanspruch 1, auf den die Ansprüche 2 und 3 zurückbezogen sind, den weiteren Stoffanspruch 4, auf den die Ansprüche 5 bis 9 und 12 unmittelbar oder mittelbar zurückbezogen sind, den Verwendungsanspruch 10, den Verfahrensanspruch 11 und den Verwendungsanspruch 13, auf den der Anspruch 14 zurückbezogen ist.

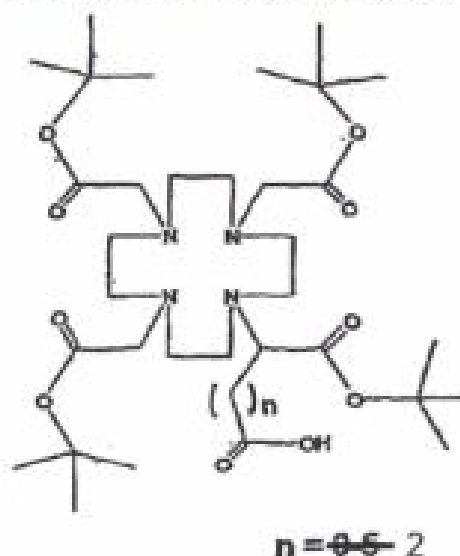
Mit ihrer Nichtigkeitsklage begehrt die Klägerin, gegen die ein von der Lizenznehmerin des Streitpatents angestrebtes und derzeit wegen der vorliegenden Nichtigkeitsklage ausgesetztes Patentverletzungsverfahren vor dem Landgericht anhängig ist, die vollständige Nichtigklärung des Streitpatents.

Die Beklagte verteidigt ihr Patent jeweils in der Verfahrenssprache in beschränkten Fassungen laut Schriftsatz vom 12. Mai 2021 (im Folgenden: Hauptantrag) sowie jeweils als geschlossene Anspruchssätze in den Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 5 vom 12. Mai 2021 und vom 22. Dezember 2021. Die angegriffenen Patentansprüche nach dem Hauptantrag und den Hilfsanträgen lauten (Änderungen gegenüber der erteilten Fassung jeweils gekennzeichnet):

Hauptantrag

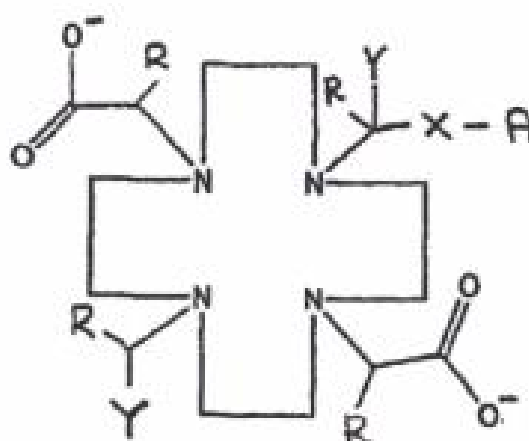
1. Polyazamacrocyclic compounds for radiometal labeling, comprising an N_n system, wherein n is 4, 5 or 6, with varying ring size, and wherein at least one of the N atoms is substituted with a free carboxylate group for coupling to an amino function in a bioactive effector molecule, while all N atoms carry a protected sidechain.

2.1. _____ Compound as claimed in claim 1 having the general formula:



Compound as claimed in claim 1 or 2, which compound is 1-(1-carboxy-3-carbotertbutoxypropyl)-4,7,10(carbotertbutoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTAGA(tBu)4).

3.2. _____ Chelating compounds for labeling bioactive molecules with a radiometal, having the general formula:



in which:

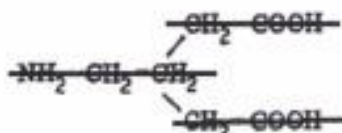
both Y groups may be positioned either trans as shown or cis;
A is an effector molecule, such as a peptide, in particular octreotide, CCK,

substance P, gastrin, a protein, in particular an antibody or enzyme, sugars or radiosensitizing agents, like doxorubicin;

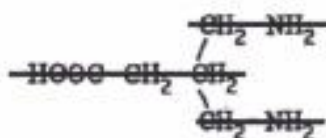
R is a hydrogen, a C₁-C₃ alkyl or a alcohol;

X is a spacer, in particular -(CH₂)_n-X', in which n is 1-102 and X' is COOH, NH₂, SH, OH or O-halogen, in which halogen is in particular Br, I or Cl

or a molecule of the formula



or the formula



Y is COO⁻, CH₂CONH₂, CH₂CH₂OH, optionally complexed with a radiometal.

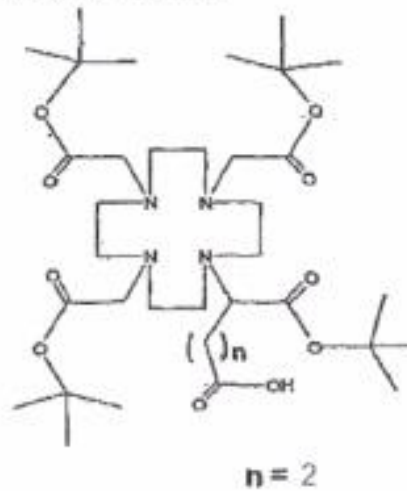
4. Compounds as claimed in claim 4, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
5. Compound as claimed in claim 5, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
6. Compound as claimed in claim 4, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
7. Compound as claimed in claim 7, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
- 8.3. Compounds as claimed in claim 42, selected from the group consisting of DOTAtyr³-octreotide, DOTAtyr³-octreotate, DOTA3tyr³ octreotide, DOTA3tyr³ octreotate, DOTAt3tyr³-octreotide, DOTAt3tyr³ octreotate.
- 9.4. Use of compounds as claimed in claims 1-31 for the preparation of compounds as claimed in claims 4-92-3.
- 10.5. Method for the preparation of radiometal labeled bioactive molecules, comprising the steps of:
 - a) synthesizing compounds as claimed in claims 1-31 having protected side chains on the N atoms and a free carboxylate group;
 - b) coupling a bioactive molecule to the free carboxylate group;
 - c) deprotecting the protected side chains; and
 - d) labeling the chelator structure thus obtained with a desired radiometal.
- 11.6. Compounds as claimed in claims 4-92-3 labeled with a radiometal for use in diagnosis and therapy.

42.7._____ Use of compounds as claimed in claims 4-92-3 labeled with a radiometal for the preparation of a diagnostic or therapeutical composition for treatment of various diseases.

43.8._____ Use as claimed in claim 137, wherein the radiometal label is ⁹⁰Y.

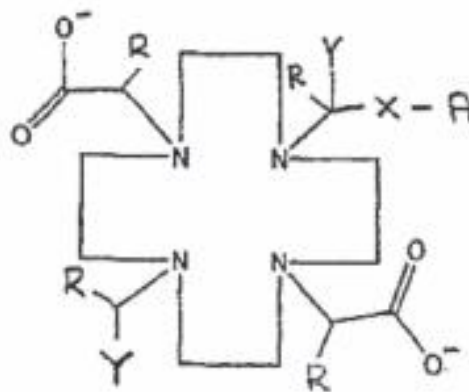
Hilfsantrag 1

1. Compound having the general formula:



which compound is 1-(1-carboxy-3-carbotertbutoxypropyl)-4,7,10(carbotertbutoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTAGA(tBu)₄).

2. Chelating compounds for labeling bioactive molecules with a radiometal, having the general formula:



in which:

both Y groups may be positioned either trans as shown or cis;
A is an effector molecule, such as a peptide, in particular octreotide, CCK, substance P, gastrin, a protein, in particular an antibody or enzyme, sugars or radiosensitizing agents, like doxorubicin;
R is a hydrogen, a C₁-C₃ alkyl or a alcohol;
X is a spacer, in-particular-(CH₂)_n-X', in which n is 2 and X' is COOH,

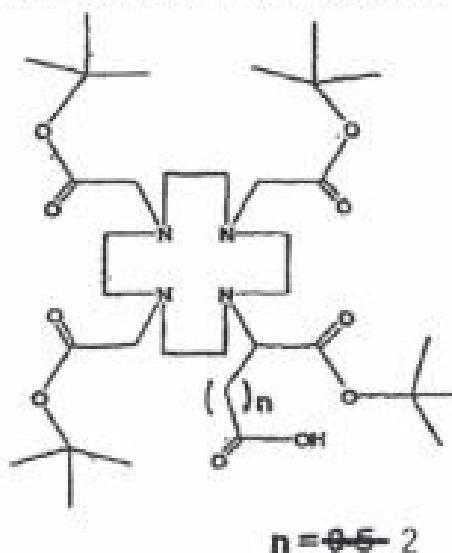
Y is COO⁻, CH₂CONH₂, CH₂CH₂OH,
optionally complexed with a radiometal.

3. Compounds as claimed in claim 2, selected from the group consisting of DOTA3tyr³ octreotide, DOTA3tyr³ octreotate, DOTAta-13tyr³ octreotate,
4. Use of compounds as claimed in claim 1 for the preparation of compounds as claimed in claims 2-3.
5. Method for the preparation of radiometal labeled bioactive molecules, comprising the steps of:
 - a) synthesizing compounds as claimed in claim 1 having protected side chains on the N atoms and a free carboxylate group;
 - b) coupling a bioactive molecule to the free carboxylate group;
 - c) deprotecting the protected side chains; and
 - d) labeling the chelator structure thus obtained with a desired radiometal.
6. Compounds as claimed in claim 2-3 labeled with a radiometal for use in diagnosis and therapy.
7. Use of compounds as claimed in claims 2-3 labeled with a radiometal for the preparation of a diagnostic or therapeutical composition for treatment of various diseases.
8. Use as claimed in claim 7, wherein the radiometal label is ⁹⁰Y.

Hilfsantrag 2

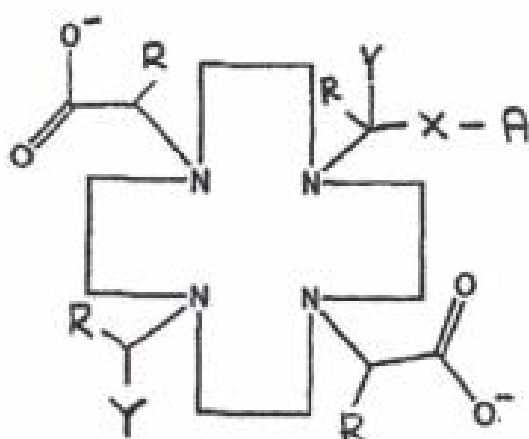
1. Polyazamacrocyclic compounds for radiometal labeling, comprising an N_n system, wherein n is 4, 5 or 6, with varying ring size, and wherein at least one of the N atoms is substituted with a free carboxylate group for coupling to an amino function in a bioactive effector molecule, while all N atoms carry a protected sidechain.

2.1. _____ Compound as claimed in claim 1 having the general formula:



Compound as claimed in claim 1 or 2, which compound is 1-(1-carboxy-3-carbotertbutoxypropyl)-4,7,10(carbotertbutoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTAGA(tBu)₄).

4.2. _____ Chelating compounds for labeling bioactive molecules with a radiometal, having the general formula:



In which:

both Y groups may be positioned either trans as shown or cis;
A is an effector molecule, such as a peptide, in particular octreotide, CCK,

substance P, gastrin, a protein, in particular an antibody or enzyme, sugars or radiosensitizing agents, like doxorubicin;

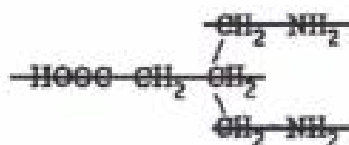
R is a hydrogen, a C₁-C₃ alkyl or a alcohol;

X is a spacer, in particular (CH₂)_n-X', in which n is 1-102 and X' is COOH, NH₂, SH, OH or O-halogen, in which halogen is in particular Br, I or Cl

or a molecule of the formula



or the formula



Y is COO⁻, CH₂CONH₂, CH₂CH₂OH,
optionally complexed with a radiometal.

5. Compounds as claimed in claim 4, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
6. Compound as claimed in claim 5, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
7. Compound as claimed in claim 4, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
8. Compound as claimed in claim 7, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
- 9.3. Compounds as claimed in claim 4, selected from the group consisting of DOTATyr³-octreotide, DOTATyr³-octreotate, DOTA3tyr³-octreotide, DOTA3tyr³-octreotate, DOTAT3tyr³-octreotide, DOTAT3tyr³-octreotate.
- 10.4. Use of compounds as claimed in claims 1-3 for the preparation of compounds as claimed in claims 4-9.3.
- 11.5. Method for the preparation of radiometal labeled bioactive molecules, comprising the steps of:
 - a) synthesizing compounds as claimed in claims 1-3 having protected side chains on the N atoms and a free carboxylate group;
 - b) coupling a bioactive molecule to the free carboxylate group;
 - c) deprotecting the protected side chains; and
 - d) labeling the chelator structure thus obtained with a desired radiometal.

12.6. _____ Compounds as claimed in claims 4-92-3 labeled with a radiometal for use in diagnosis and therapy.

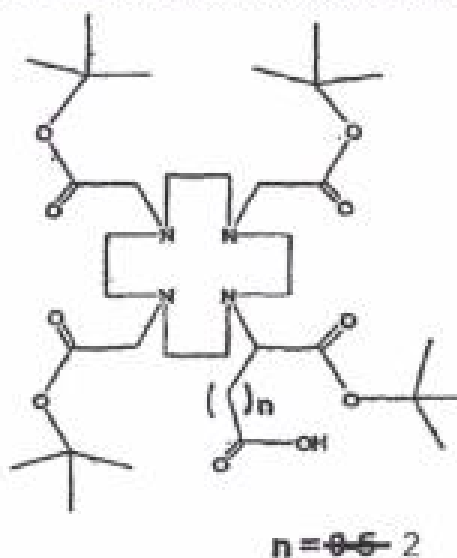
13.7. _____ Use of compounds as claimed in claims 4-92-3 labeled with a radiometal for the preparation of a diagnostic or therapeutical composition for treatment of various diseases.

14.8. _____ Use as claimed in claim 137, wherein the radiometal label is ^{90}Y .

Hilfsantrag 3

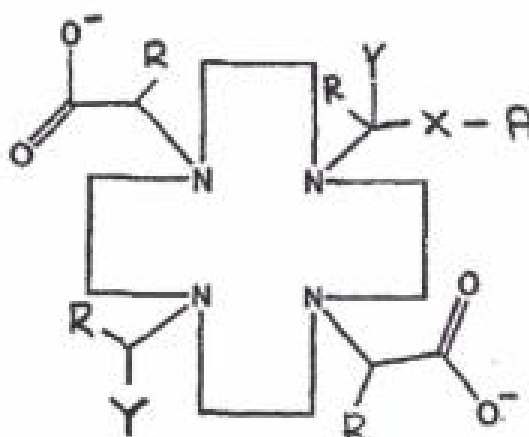
1. Polyazamacrocyclic compounds for radiometal labeling, comprising an N_n system, wherein n is 4, 5 or 6, with varying ring size, and wherein at least one of the N atoms is substituted with a free carboxylate group for coupling to an amino function in a bioactive effector molecule, while all N atoms carry a protected sidechain.

2.1. _____ Compound as claimed in claim 1 having the general formula:



Compound as claimed in claim 1 or 2, which compound is 1-(1-carboxy-3-carbotertbutoxypropyl)-4,7,10(carbotertbutoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTAGA(tBu)₄).

4.2. _____ Chelating compounds for labeling bioactive molecules with a radiometal, having the general formula:



in which:

both Y groups may be positioned either trans as shown or cis;

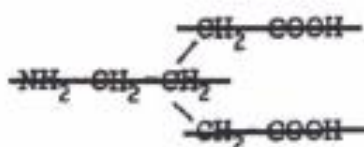
A is an effector molecule, such as which is a peptide, in particular octreotide, CCK,

substance P, gastrin, a protein, in particular an antibody or enzyme, sugars or radiosensitizing agents, like doxorubicin;

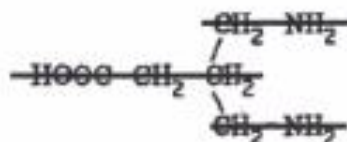
R is a hydrogen, a C₁-C₃ alkyl or a alcohol;

X is a spacer, in particular (CH₂)_n-X', in which n is 1-102 and X' is COOH, NH₂, SH, OH or O-halogen, in which halogen is in particular Br, I or Cl

or a molecule of the formula



or the formula



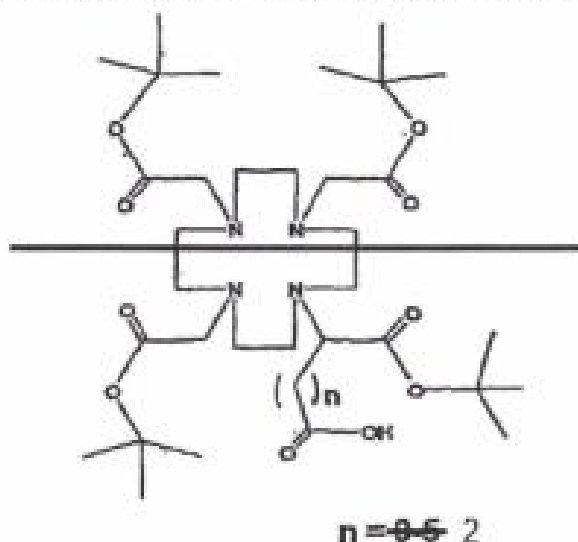
Y is COO⁻, CH₂CONH₂, CH₂CH₂OH, optionally complexed with a radiometal.

5. Compounds as claimed in claim 4, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
6. Compound as claimed in claim 5, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
7. Compound as claimed in claim 4, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
8. Compound as claimed in claim 7, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
- 9.3. Compounds as claimed in claim 42, selected from the group consisting of DOTAtyr³-octreotide, DOTAtyr³-octreotate, DOTA3tyr³-octreotide, DOTA3tyr³-octreotate, DOTA13tyr³-octreotide, DOTA13tyr³-octreotate.
- 10.4. Use of compounds as claimed in claims 1-3 for the preparation of compounds as claimed in claims 4-92-3.
- 11.5. Method for the preparation of radiometal labeled bioactive molecules, comprising the steps of:
 - a) synthesizing compounds as claimed in claims 1-3 having protected side chains on the N atoms and a free carboxylate group;
 - b) coupling a bioactive molecule to the free carboxylate group;
 - c) deprotecting the protected side chains; and
 - d) labeling the chelator structure thus obtained with a desired radiometal.

- 12.6. _____ Compounds as claimed in claims 4-92-3 labeled with a radiometal for use in diagnosis and therapy.
- 13.7. _____ Use of compounds as claimed in claims 4-92-3 labeled with a radiometal for the preparation of a diagnostic or therapeutical composition for treatment of various diseases.
- 14.8. _____ Use as claimed in claim 137, wherein the radiometal label is ^{90}Y .

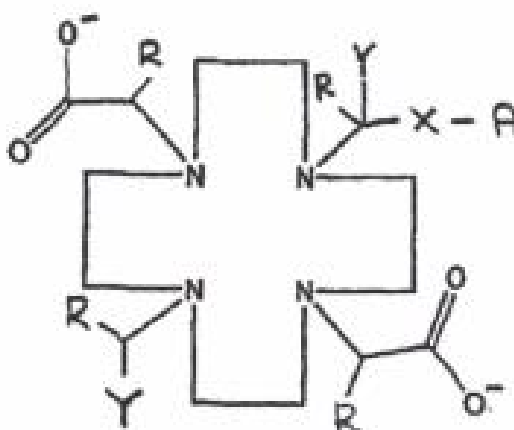
Hilfsantrag 4

1. Polyazamacrocyclic compounds for radiometal labeling, comprising an N_n system, wherein n is 4, 5 or 6, with varying ring size, and wherein at least one of the N atoms is substituted with a free carboxylate group for coupling to an amino function in a bioactive effector molecule, while all N atoms carry a protected sidechain.
2. Compound as claimed in claim 1 having the general formula:



3. Compound as claimed in claim 1 or 2, which compound is 1-(1-carboxy-3-carbotertbutoxypropyl)-4,7,10(carbotertbutoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTAGA(tBu)₄).

- 4.1. Chelating compounds for labeling bioactive molecules with a radiometal, having the general formula:



in which:

both Y groups may be positioned either trans as shown or cis;

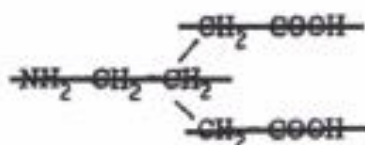
A is an effector molecule, such as which is a peptide, in particular octreotide, CCK,

substance P, gastrin, a protein, in particular an antibody or enzyme, sugars or radiosensitizing agents, like doxorubicin;

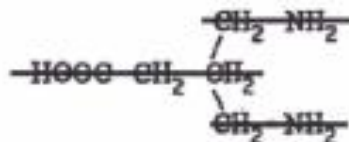
R is a hydrogen, a C₁-C₃ alkyl or a alcohol;

X is a spacer, in particular (CH₂)_n-X', in which n is 1-10 and X' is COOH, NH₂, SH, OH or O-halogen, in which halogen is in particular Br, I or Cl

or a molecule of the formula



or the formula



Y is COO⁻, CH₂CONH₂, CH₂CH₂OH,
optionally complexed with a radiometal.

5. Compounds as claimed in claim 4, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
6. Compound as claimed in claim 5, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
7. Compound as claimed in claim 4, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
8. Compound as claimed in claim 7, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
- 9.2. Compounds as claimed in claim 4, selected from the group consisting of DOTAtyr³-octreotide, DOTAtyr³-octreotate, DOTA3tyr³-octreotide, DOTA3tyr³-octreotate, DOTAt3tyr³-octreotide, DOTAt3tyr³-octreotate.
10. Use of compounds as claimed in claims 1-3 for the preparation of compounds as claimed in claims 4-9.
11. Method for the preparation of radiometal labeled bioactive molecules, comprising the steps of:
 - a) synthesizing compounds as claimed in claims 1-3 having protected side chains on the N-atoms and a free carboxylate group;
 - b) coupling a bioactive molecule to the free carboxylate group;
 - c) deprotecting the protected side chains; and
 - d) labeling the chelator structure thus obtained with a desired radiometal.

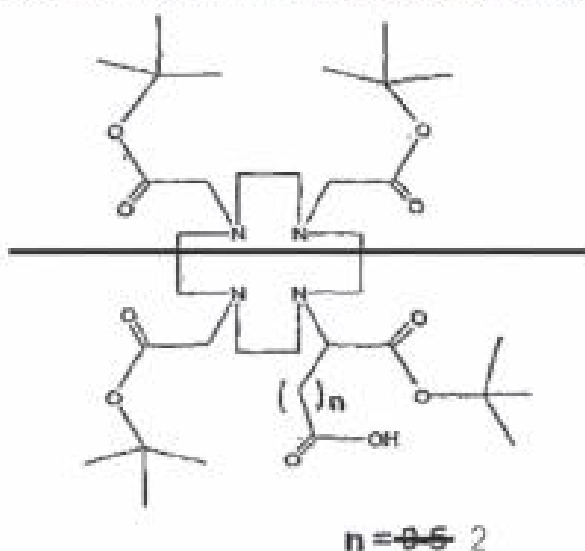
12.3. _____ Compounds as claimed in claims 4-91-2 labeled with a radiometal for use in diagnosis and therapy.

13.4. _____ Use of compounds as claimed in claims 4-91-2 labeled with a radiometal for the preparation of a diagnostic or therapeutical composition for treatment of various diseases.

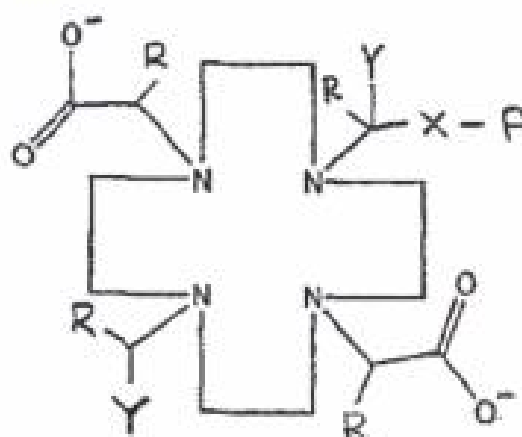
14.5. _____ Use as claimed in claim 134, wherein the radiometal label is ^{90}Y .

Hilfsantrag 5

1. Polyazamacrocyclic compounds for radiometal labeling, comprising an N_n system, wherein n is 4, 5 or 6, with varying ring size, and wherein at least one of the N atoms is substituted with a free carboxylate group for coupling to an amino function in a bioactive effector molecule, while all N atoms carry a protected sidechain.
2. Compound as claimed in claim 1 having the general formula:



3. Compound as claimed in claim 1 or 2, which compound is 1-(1-carboxy-3-carbotertbutoxypropyl)-4,7,10(carbotertbutoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTAGA(tBu)₄).
- 4.1. _____ Chelating compounds for labeling bioactive molecules with a radiometal, having the general formula:



in which:

both Y groups may be positioned either trans as shown or cis;

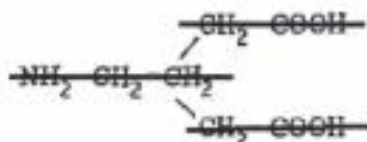
A is an effector molecule, such as which is a peptide, in particular octreotide, CCK,

substance P, gastrin, a protein, in particular an antibody or enzyme, sugars or radiosensitizing agents, like doxorubicin;

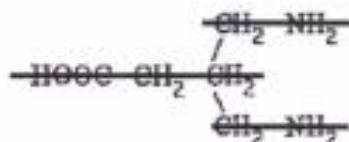
R is a hydrogen, a C₁-C₂-alkyl or a alcohol;

X is a spacer, in particular (CH₂)_n, -X', in which n is 1-10² and X' is COOH, NH₂, SH, OH or O-halogen, in which halogen is in particular Br, I or Cl

or a molecule of the formula



or the formula



Y is COO⁻, CH₂CONH₂, CH₂CH₂OH,
optionally complexed with a radiometal.

5. Compounds as claimed in claim 4, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
6. Compound as claimed in claim 5, wherein R is hydrogen, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
7. Compound as claimed in claim 4, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is as defined in claim 3.
8. Compound as claimed in claim 7, wherein R is COOH, n is 1, X' is COOH, Y is COO⁻ and A is octreotide or octreotate.
- 9.2. Compounds as claimed in claim 4, selected from the group consisting of DOTATyr³-octreotide, DOTATyr³-octreotate, DOTA3tyr³-octreotide, DOTA3tyr³-octreotate, DOTAT3tyr³-octreotide, DOTAT3tyr³-octreotate.
10. Use of compounds as claimed in claims 1-3 for the preparation of compounds as claimed in claims 4-9.
11. Method for the preparation of radiometal labeled bioactive molecules, comprising the steps of:
 - a) synthesizing compounds as claimed in claims 1-3 having protected side chains on the N atoms and a free carboxylate group;
 - b) coupling a bioactive molecule to the free carboxylate group;
 - c) deprotecting the protected side chains; and
 - d) labeling the chelator structure thus obtained with a desired radiometal.

12.3. _____ Compounds as claimed in claims 4-91-2 labeled with a radiometal for use in diagnosis and therapy.

13.4. _____ Use of compounds as claimed in claims 4-91-2 labeled with a radiometal for the preparation of a diagnostic or therapeutical composition for treatment of various diseases.

14.5. _____ Use as claimed in claim 134, wherein the radiometal label is ⁹⁰Y.

Die Parteien haben zur Stützung ihres Vortrags u.a. folgende Druckschriften eingereicht (Nummerierung und Kurzzeichen von den Parteien vergeben):

- D1 Heppeler, A. et al., Chem.-Eur. J., 1999, 5, 1974 bis 1981
- D2 Eisenwiener, K.-P. et al., J. Labelled Cpd. Radiopharm., 2001, 44, Suppl. Nr. 1, S694 bis S696
- D3 Eisenwiener, K.-P. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, September 2000, 10, 2133 bis 2135
- D5 André, J. P. et al., JBIC, 1999, 4, 341 bis 347
- D8 WO 99/59 640 A2
- D12 WO 89/12 631 A1
- D13 Meares, C. F. und Wensel, T. G., Acc. Chem. Res., 1984, 17, 202 bis 209
- NK6 Voranmeldung des Streitpatents mit der Patentanmeldungsnummer EP 00110084.1

Die Klägerin ist der Auffassung, der Gegenstand des Streitpatents nach dem Hauptantrag beruhe ausgehend von den Druckschriften D3, D8, ggf. in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen, und D12 jeweils nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die im Prioritätsintervall veröffentlichte D3 sei dabei Stand der Technik, weil das Streitpatent seine Priorität zu Unrecht in Anspruch nehme. Sie sei auch neuheitsschädlich. Ebenso beruhten die Gegenstände der fünf Hilfsanträge jeweils gegenüber der Druckschrift D8 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 289 571 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung des Hauptantrags gemäß Schriftsatz vom 12. Mai 2021, hilfsweise die Fassung des Hilfsantrags 1 gemäß Schriftsatz vom 22. Dezember 2021, weiter hilfsweise die Fassung eines der Hilfsanträge 2 bis 4 gemäß Schriftsatz vom 12. Mai 2021, weiter hilfsweise die Fassung des Hilfsantrags 5 gemäß Schriftsatz vom 22. Dezember 2021 erhält.

Die Beklagte ist der Ansicht, dass der klägerseits benannte Stand der Technik weder der Fassung des Hauptantrags noch den Fassungen der Hilfsanträge entgegenstehe. Die D2 und die D3 könnten dabei schon deshalb nicht patenthindernd sein, weil sie im Prioritätsintervall veröffentlicht seien und das Streitpatent seine Priorität wirksam in Anspruch nehme.

Entscheidungsgründe

A.

Die Klage, deren Zulässigkeit das zwischenzeitliche Erlöschen des Streitpatents nicht entgegensteht, weil die Klägerin aus dem Patent noch gerichtlich in Anspruch genommen wird (BGH, Urteil v. 19.5.2005, X ZR 188/01, GRUR 2005, 749 – Aufzeichnungsträger; BGH, Beschluss v. 13.7.2020, X ZR 90/18, GRUR 2020, 1074 – Signalübertragungssystem), ist auch begründet. Das Streitpatent ist nämlich

gemäß Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1 IntPatÜG i.V.m. Art. 138 Abs. 1 EPÜ insgesamt für nichtig zu erklären, weil die erteilte Fassung von der Beklagten nicht mehr verteidigt wird, so dass es in dieser Fassung ohne Sachprüfung für nichtig zu erklären ist, und die Beklagte ihr Patent auch nicht in den geänderten Fassungen nach Hauptantrag und nach den Hilfsanträgen 1 bis 5 verteidigen kann, da diese Fassungen sich jeweils mangels erfinderischer Tätigkeit als nicht patentfähig nach Art. 52, 56 EPÜ erweisen.

I.

1. Wie die Beschreibung des Streitpatents ausführt, werden Chelator-konjugierte bioaktive Peptide zur Markierung mit Radiometallen auf unterschiedlichen Gebieten der diagnostischen und therapeutischen Nuklearonkologie verwendet. Um sie einfach und in hoher Ausbeute synthetisieren zu können, werden in der Patentschrift Prochelatoren (Verbindungen, die nach Abspaltung von Schutzgruppen zu Chelatoren werden) beschrieben, die mit Peptidsynthesen sowohl an der Festphase als auch in Lösung kompatibel sind (Streitpatent, Abs. [0003]).

2. Das Streitpatent stellt sich vor diesem Hintergrund die Aufgabe, eine neue Klasse von Prochelatoren bereitzustellen, die mit Fest- und Flüssigphasen-Peptidsynthesen kompatibel sind und zur Kopplung an biologisch aktiven Effektormolekülen wie z.B. Peptiden verwendet werden können (Streitpatent, Abs. [0004]).

3. Diese Aufgabe soll durch die Gegenstände der Stoff-, Verfahrens- und Verwendungsansprüche des geltenden Hauptantrags gelöst werden, die makrozyklische Polyazaverbindungen zur Radiometallmarkierung betreffen, bei denen mindestens eines der N-Atome einen Rest mit einer freien Carboxylat-Gruppe zur Kopplung an eine Aminofunktion in einem bioaktiven Effektormolekül trägt und alle übrigen N-Atome eine geschützte Seitenkette tragen. Nach Kopplung

des bioaktiven Effektormoleküls können die geschützten Seitenketten entschützt werden, um die chelatierenden Funktionen für die Markierung freizusetzen (Streitpatent, Abs. [0006]). Bevorzugtes Beispiel für eine solche Verbindung ist 1-(1-Carboxy-3-carbo-tert-butoxypropyl)-4,7,10-(carbotert-butoxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan (= DOTAGA(tBu)₄) (Streitpatent, Abs. [0008]). Das Streitpatent offenbart weiterhin, dass der neue Prochelator DOTAGA(tBu)₄ breite Anwendbarkeit auf dem Gebiet der Metalloradiopeptide und anderer radiomarkierter Biomoleküle sowie zur Synthese von Gd³⁺-basierter MRI-Kontrastmittel finden könne und auch eine Markierung mit verschiedenen Radiometallen für diagnostische und inkorporale radiotherapeutische Anwendungen ermögliche (Streitpatent, Abs. [0023]).

Der Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag beansprucht dabei einzig die Verbindung DOTAGA(tBu)₄.

4. Der zuständige Fachmann ist ein Radiochemiker, der über mehrjährige Industrieerfahrung bei der Bereitstellung und Evaluierung makrozyklischer Chelator-Verbindungen verfügt und bei Bedarf einen mit den Prozessen der Fest- und Flüssigphasenpeptidsynthese vertrauten Diplomchemiker bzw. Master of Science der Fachrichtung Chemie zu Rate zieht.

II.

Der Gegenstand nach Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag beruht bereits gegenüber der D5 und D8 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Auf die zwischen den Parteien strittige Frage, ob D2 und D3 Stand der Technik sind, weil das Streitpatent seine Priorität zu Unrecht in Anspruch nehme, kommt es mithin nicht an.

1. Zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe orientiert sich der Fachmann, wie auch in der Einleitung des Streitpatents angegeben, zunächst an dem

bekanntes Chelatorsystem DOTA, das insbesondere in Form von $\text{Gd}(\text{DOTA})^{-1}$ ein wichtiges Kontrastmittel in der MRI-Diagnostik darstellt (Streitpatent, Abs. [0002]). Für die angestrebte Kopplung an ein biologisch aktives Effektormolekül muss dieses DOTA-Chelatorsystem bzw. dessen Vorstufe modifiziert werden. Dazu sieht sich der Fachmann im Stand der Technik um und trifft dabei auf die D5.

Die D5 beschäftigt sich wie das Streitpatent mit Chelatorsystemen bzw. deren Vorstufen, die kovalent an komplexe Biomoleküle gebunden werden können (D5 S. 341 Titel und Abstract Satz 1). Dazu lehrt die D5, dass das auch im Streitpatent erwähnte bekannte $\text{Gd}(\text{DOTA})^{-1}$ mit den Nachteilen einer geringen Bioselektivität zu verschiedenen Geweben im Organismus und einer niedrigen Verweildauer verbunden ist (D5 S. 342 li. Sp. 1. vollst. Abs. 3. Satz). Die Autoren der D5 haben daher mit der Verbindung DOTASA ein DOTA-Derivat entwickelt, dessen Gd^{3+} -Komplex im Vergleich zu dem bekannten $\text{Gd}(\text{DOTA})^{-1}$ die Vorteile einer jeweils leicht erhöhten Wasseraustauschrate und Rotationskorrelationszeit aufweist, was zu einer hinsichtlich der MRI-Auflösung gewünschten höheren Protonenrelaxivität führt (D5 S. 342 Scheme 1 Vbd. 5 und S. 345 re. Sp. 1e. Satz). Zudem weist die D5 ausdrücklich darauf hin, dass der nicht für die Komplexierung von Gd^{3+} benötigte Arm in der Seitenkette von DOTASA dazu genutzt werden kann, das Chelatorsystem kovalent an Moleküle wie Proteine zu binden, um eine selektive Verteilung im Gewebe zu erreichen (D5 S. 342 re. Sp. Z. 2 bis 8). Damit ist das Augenmerk des Fachmanns bei der Lösungssuche auf das DOTASA-System gelenkt, da dieses sowohl hinsichtlich der Kopplung von biologisch aktiven Effektormolekülen als auch hinsichtlich der Kompatibilität mit fachüblichen Peptidsynthesen aufgrund der freien Carboxylfunktion in der Seitenkette einen Lösungsweg aufzeigt.

Da im DOTASA-System der D5 auch die für die Chelatisierung von Gd^{3+} erforderlichen Carboxylfunktionen frei sind, erkennt der Fachmann unmittelbar, dass mit der explizit in D5 offenbarten Verbindung 5 eine spezifische Kopplung von Bioeffektoren an der nicht chelatisierenden Carboxylfunktion nicht möglich ist (D5 S. 342 Scheme 1 Vbd. 5). In Kenntnis von D5 sucht er daher im Stand der Technik

nach weiteren Derivaten der Verbindung 5. Dabei stößt er auf die D8, eine Patentanmeldung, die sich wie das Streitpatent mit kovalent an Bioeffektoren gebundenen Chelatorstrukturen für die Magnetresonanzdiagnostik sowie mit radiodiagnostischen und radiotherapeutischen Zusammensetzungen beschäftigt (D8 S. 1 „Field of the Invention“). Die D8 offenbart im Scheme 6 die Herstellung der Verbindung 21a und damit von DOTASA(tBu)₄, einem DOTASA-Derivat, in dem die vier chelatisierenden Carboxylfunktionen der Acetatarme der Verbindung 5 der D5 durch *tert.*-Butylestergruppen geschützt sind, während die nicht chelatisierende β -Carboxylgruppe der Bernsteinsäuregruppe (=succinic acid) ungeschützt vorliegt (D8 S. 44 Scheme 6 – Vbd. 21a). Bei diesem DOTASA(tBu)₄ erkennt der Fachmann sofort, dass es für fachübliche Peptidsynthesen geeignet ist, so dass er sich mit dieser Struktur näher befasst. Die D8 lehrt ihn hinsichtlich der Kopplung von Chelator und Bioeffektormolekül weiterhin, dass diese über einen Spacer verbunden sind, der an das gewünschte Design des Komplexes aus Chelator und Bioeffektor anzupassen ist (D8 S. 19 Z. 15 bis 23 und S. 20 Z. 30 bis S. 21 Z. 4). Diese Lehre der D8 entspricht dem allgemeinen Fachwissen, dass die Beschaffenheit des Spacers Auswirkungen auf das reaktive Verhalten der Gesamtverbindung hat und im Hinblick auf die Strahleneffizienz ein nicht zu großer Abstand zwischen Bioeffektor und Chelator angestrebt wird. Hinsichtlich des im DOTASA(tBu)₄ verwendeten Alkylspacers mit einer Methylengruppe gibt die D8 weiter an, dass ein Alkylspacer bevorzugt eine Länge von 0 bis 10 Methyleneinheiten aufweist (D8 S. 21 Z. 4 bis 5). Mit dieser Lehre kann die streitpatentgemäße Auswahl einer Ethylengruppe (= Alkylspacer aus zwei Methyleneinheiten) als Spacer im Vergleich zu der in D8 bei der Verbindung 21a und in D5 bei der Verbindung 5 verwendeten Methylengruppe keine erfinderische Tätigkeit begründen, vielmehr gehört dies in Kenntnis der Lehre der D8 zum Spacer zur routinemäßigen Tätigkeit des Fachmanns bei der weiteren Optimierung des auf DOTASA basierenden Systems. Die Verbindung DOTAGA(tBu)₄ gemäß Patentanspruch 1 des Hauptantrags hat somit ausgehend von D5 bei einer Zusammenschau mit der Lehre der D8 nahegelegen. Der Patentanspruch 1 des Hauptantrags ist damit nicht bestandsfähig.

2. Das Argument der Beklagten, dass die D5 keine Angaben zum Spacer mache und insbesondere keinen Zusammenhang zwischen dem Spacer und den in D5 beschriebenen Vorteilen von DOTASA herstelle, weshalb der Fachmann keine Motivation zur Veränderung der Spacerlänge in DOTASA gehabt habe, führt zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage. Denn das DOTASA-System der D5 stellt mit seiner in dieser Druckschrift gelehrten Vorteilhaftigkeit gegenüber dem bekannten DOTA-System lediglich den Ausgangspunkt für die Überlegungen des Fachmanns dar. Ausgehend von der D5 erhält der Fachmann jedoch – wie oben dargelegt – aus der D8 die Lehre, den Spacer weiter zu optimieren. Davon abgesehen ist es anerkannter Grundsatz, sich zunächst mit bekannten Zusammensetzungen zu befassen und diese auf Optimierungsmöglichkeiten zu überprüfen (BGH, Urteil vom 15. April 2010 - Xa ZR 28/08, GRUR 2010, 607, Rn. 70 – Fettsäurezusammensetzung). Im Rahmen dieser Überprüfung zieht der Fachmann die Spacereinheit aufgrund seines unbestrittenen Fachwissens über den Einfluss des Spacers auf Chelatorsysteme mit daran gekoppelten Bioeffektoren für die Radiologie selbstverständlich in Betracht.

Von der Berücksichtigung der Verbindung 5 der D5 wird der Fachmann entgegen der Auffassung der Beklagten auch nicht dadurch abgehalten, dass diese keine Schutzgruppen an den vier Acetatarmen aufweist. Denn der Einsatz von Schutzgruppen stellt eine seit langem bekannte und in der Peptidsynthese übliche Methode dar, die der Fachmann anwendet, ohne Überlegungen erfinderischer Art anstellen zu müssen.

Auch der Einwand der Beklagten, die D8 offenbare in der Formel II eine unüberschaubare Anzahl von Beispielen für den Spacer $-(A)_p-$ (vgl. D8 ab S. 16 Z. 18), so dass es gemäß der *Olanzapin*-Rechtsprechung des BGH (Urteil vom 16. Dezember 2008 - X ZR 89/07, GRUR 2009, 382) eines besonderen Hinweises bedurft hätte, den streitpatentgemäßen Ethylspacer in Betracht zu ziehen, zumal der Fokus der D8 auf aromatischen Spacersystemen liege, überzeugt nicht. Bei der

Analyse des aus D5 bekannten und als vorteilhaft beschriebenen DOTASA-Systems erkennt der Fachmann, dass darin eine Methylengruppe als Alkylspacer verwendet wird. Damit ist sein Augenmerk unmittelbar auf die Alkylspacer gerichtet, so dass die zunächst sehr große Vielfalt an Spacern gemäß der D8 merklich überschaubarer wird. Durch die weitere Lehre der D8, dass die Spacerlänge bevorzugt 0 bis 10 Einheiten beträgt (D8 S. 21 Z. 3 bis 4), konzentriert sich der Fachmann desweiteren auf kurzgekettete Alkylspacer aus 1 bis 10 Methyleneinheiten, zumal die Synthese von Prochelatoren mit derart kurzen Spacern für den Chemiker im fachmännischen Team zu bekannten Standardreaktionen gehört. Ausgehend davon gehört dann die Auswahl des Ethylspacers zur fachmännischen Routine, insbesondere in Anbetracht dessen, dass das für diesen Spacer benötigte Ausgangsprodukt Glutaminsäure-5-benzylester häufig für die Synthese von Biopolymeren verwendet wird und somit leicht zugänglich sowie kommerziell gut erhältlich ist, wie das Streitpatent selbst im Absatz [0018] angibt.

Schließlich kann auch das unter Hinweis auf Abs. [0021] des Streitpatents angeführte Argument nicht durchgreifen, dass die streitpatentgemäße Verbindung DOTAGA(tBu)₄ mit erheblich besserer Gesamtausbeute herstellbar sei als die entsprechende Verbindung DOTASA(tBu)₄. Denn eine höhere Gesamtausbeute bei der DOTAGA(tBu)₄-Synthese stellt lediglich das zwangsläufige Ergebnis der durch die im Stand der Technik gemäß D5 und D8 veranlassten und nahegelegten Lösung der Bereitstellung von DOTAGA(tBu)₄ als neuen, mit üblichen Peptidsynthesen kompatiblen und zur Kopplung an biologisch aktive Effektormoleküle verwendbaren Prochelator dar und ist somit als Bonuseffekt anzusehen, der eine erfinderische Tätigkeit allein nicht zu begründen vermag. Dies gilt insbesondere auch dann, wenn das Ergebnis der naheliegenden Lösung zu einem in seinem quantitativen Ausmaß überraschenden Vorteil führt (vgl. Schulte/Moufang PatG, 11. Aufl., § 4 Rn. 162; Busse/ Keukenschrijver PatG, 9. Aufl., § 4 Rn. 48 unter Hinweis auf BGH GRUR 2014, 349, Rn. [33] – Anthocyanverbindung und BGH GRUR 2003, 317, 2. Satz des Ls. – Kosmetisches Sonnenschutzmittel).

Im Übrigen mögen zwar die Tabellen 2 und 3 des Streitpatents hohe Markierungsausbeuten und vorteilhafte biologische Eigenschaften von streitpatentgemäßen Verbindungen auf DOTAGA-Basis zeigen. Allerdings werden in diesen Tabellen keine Verbindungen aus dem Stand der Technik zum Vergleich herangezogen, die das DOTASA-System der D5 aufweisen. Damit werden mit den in diesen Tabellen offenbarten Daten keine Vorteile gegenüber dem DOTASA-System belegt, so dass diese im Streitpatent angeführten Ergebnisse ein Beruhen von erfinderischer Tätigkeit ausgehend von DOTASA gemäß D5 nicht begründen können.

3. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag als geschlossenen Anspruchssatz versteht und das Streitpatent in der Reihenfolge Hauptantrag und Hilfsanträge 1 bis 5 verteidigt (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsübermittlungsverfahren II; BGH GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

III.

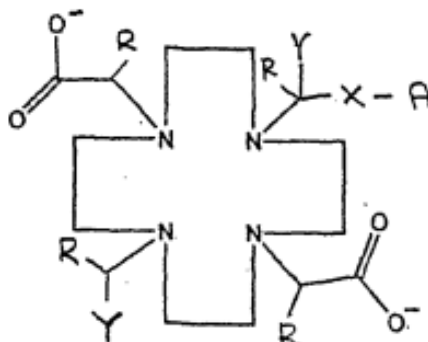
Die Beklagte kann das Streitpatent auch nicht in einer der Fassungen nach den Hilfsanträgen erfolgreich verteidigen, weil den Gegenständen dieser Fassungen ebenfalls die erfinderische Tätigkeit gegenüber dem nachfolgend abgehandelten Stand der Technik fehlt. Auch hierbei kommt es auf die streitige Frage, ob auch D2 und D3 mangels wirksamer Inanspruchnahme der Priorität des Streitpatents Stand der Technik sind, nicht an.

1. Da die Anspruchsfassungen der Hilfsanträge 1 bis 3 als jeweiligen Patentanspruch 1 unverändert den Patentanspruch 1 des Hauptantrags enthalten, sind diese Anspruchsfassungen aus denselben Gründen wie zum Hauptantrag ebenfalls nicht bestandsfähig.

2. Der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4 weist folgende Merkmale auf:

M1 Ein Chelatbildner zur Markierung von biologisch aktiven Molekülen mit einem radioaktiven Metall,

M1.1 mit der allgemeinen Formel



M1.2 wobei die beiden Y-Gruppen entweder trans oder, wie gezeigt, cis angeordnet sein können;

M1.3 A für ein Effektormolekül

M1.3.1 wie ein Peptid, insbesondere Octreotid, CCK, Substanz P oder Gastrin, ein Protein, insbesondere einen Antikörper oder ein Enzym, einen Zucker oder ein radiosensibilisierendes Mittel wie Doxorubicin steht;

M1.4 R für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder einen Alkohol steht;

M1.5 X für einen Spacer,

M1.5.1 CH₂-CH₂-X', steht, wobei X' für COOH steht;

M1.6 Y für COO⁻ steht;

M1.7 gegebenenfalls komplexiert mit einem radioaktiven Metall.

Die Merkmale M1.5 und M1.5.1 legen den Spacer im beanspruchten Chelatbildner derart fest, dass es sich wie im Patentanspruch 1 des Hauptantrags weiterhin um eine Verbindung auf DOTAGA-Basis handelt. Im Unterschied zum Patentanspruch 1 des Hauptantrags wird nunmehr eine Verbindung beansprucht, die über die γ -Carboxylgruppe der Glutarsäureeinheit an einen Bioeffektor gekoppelt ist und dessen weitere Carboxylfunktionen entschützt sind und somit nicht als *tert.*-Butylester vorliegen.

Da der Fachmann zur Lösung der dem Streitpatent zugrunde liegenden Aufgabe – wie beim Hauptantrag aufgezeigt – von dem DOTASA-System gemäß D5 ausgeht und weitere Informationen zur Weiterentwicklung dieses Systems der D8 entnimmt, sind diese beiden Maßnahmen ebenfalls nicht zur Begründung einer erfinderischen Tätigkeit geeignet. Denn sie werden ebenso wie die Berücksichtigung des Ethylspacers anstelle des Methylspacers im DOTASA-System (vgl. II.1.), durch den der Bioeffektor über die γ -Carboxylgruppe der Glutarsäureeinheit an den Chelator gekoppelt ist, von der D8 gelehrt. Bei der Lektüre dieser Druckschrift findet der Fachmann in der Formel 35b einen Chelatbildner auf DOTASA-Basis, in dem über den Spacer ein Folat-Bioeffektormolekül gebunden ist und in dem die weiteren Carboxylgruppen des Chelatorsystems nicht verestert und somit ungeschützt sind (D8. S. 47 Formel 35b; S. 4 Z. 13 bis S. 5 Z. 16). Damit sind die wesentlichen Unterschiede zwischen der Verbindung des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag und des Chelatbildners des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 4 ebenfalls aus der D8 bekannt. Dass in der Verbindung 35b der D8 die Kopplung des Bioeffektors über eine Aminfunktion und nicht wie beansprucht über eine Carboxylfunktion erfolgt, stellt für den Fachmann keinen Grund dar, die Verbindung 35b nicht bei seinen Überlegungen zu berücksichtigen. Denn in der Peptid- und Proteinchemie arbeitet der Fachmann standardmäßig mit diesen beiden Funktionsgruppen und tauscht diese ggf. entsprechend seinen Vorgaben und Zielen aus. Konkreten Anlass auch an eine Carboxylfunktion als endständige Gruppe des Spacers in Richtung des Bioeffektors zu denken, erhält der Fachmann dabei durch die Verbindung 21a der D8, in der wie im Streitpatent eine (ungeschützte) Carboxylgruppe in β -Position der Bernsteinsäuregruppe für die Kopplung an den Bioeffektor zur Verfügung steht (D8 S. 44 rechts oben). Zudem ist die Verwendung der streitpatentgemäß beanspruchten Bioeffektormoleküle wie Octreotid oder Antikörper anstelle des in D8 offenbarten Folat-Bioeffektors im Zusammenhang mit Chelatoren für die Radiologie fachbekannt und wird vom Fachmann entsprechend der an ihn gestellten Anforderungen selbstverständlich berücksichtigt (z.B. D1 S. 1974 "Abstract", S. 1975 Fig. 1; D13 S. 202 li. Sp. Abs. 1, 2 und S. 205 li. Sp. Abs. 2 bis spaltenübergr.

Abs.). Damit hat der Chelatbildner des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 4 ausgehend von D5 und in Kombination mit der D8 ebenfalls nahegelegen.

An dieser Bewertung der mangelnden erfinderischen Tätigkeit ändert auch die Argumentation der Beklagten nichts, dass die D5 keine Kopplung an ein Biomolekül beschreibe, sondern lediglich den als theoretische Möglichkeit zu wertenden Hinweis gebe, dass man DOTASA an Biomoleküle und Polymere binden könnte. Denn bereits dieser Hinweis auf eine mögliche Kopplung von DOTASA an Biomoleküle ist ausreichend, die Aufmerksamkeit des Fachmanns auf das DOTASA-System zu lenken. Da sich im fachmännischen Team zudem ein Chemiker mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Peptidsynthese an der Festphase und in Lösung befindet, stellt es diesen vor keine Aufgabe, zu deren Lösung er erfinderisch tätig werden muss; vielmehr wird dieser die verschiedenen Carboxylgruppen der Verbindung 5 derart mit Schutzgruppen versehen, dass er – wie bereits in D5 vorgeschlagen – selektiv Bioeffektormoleküle an der gewünschten β -Carboxylgruppe der Bernsteinsäuregruppe ankoppeln kann. Derartige Schutzgruppentechniken gehören zu seinem Standardvorgehen.

3. Der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 5 ist gegenüber dem Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 4 dahingehend weiter beschränkt, dass der Rest R gemäß Merkmal M1.4 nur noch Wasserstoff sein kann.

3.1. Diese Beschränkung ist nicht geeignet, ein Beruhen des beanspruchten Chelatbildners auf erfinderischer Tätigkeit zu begründen. Denn in allen vom Fachmann bei seinen Überlegungen berücksichtigten Verbindungen (DOTASA/Verbindung 5 in der D5, DOTASA(tBu)₄/Verbindung 21a und Verbindung 35b in der D8) befinden sich an der Position des Substituenten R nur Wasserstoffreste, so dass die Argumentation aus **III.2.** für den Chelatbildner des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 5 gleichfalls gilt.

Der Einwand der Beklagten, durch den Ausschluss des nach der Lehre der D8 hinsichtlich der Relaxivität vorteilhaften Methylsubstituenten im Merkmal M1.4 des Patentanspruchs 1 von Hilfsantrag 5 hätten die Erfinder mit dem streitpatentgemäßen Gegenstand eine andere Richtung eingeschlagen und sich damit von der Lehre der D8 entfernt, überzeugt nicht. Denn zum einen weist die Verbindung 35b als einziges Beispiel in der D8, in dem ein Chelatbildner auf DOTASA-Basis mit einem Bioeffektor verknüpft ist, keine Methylgruppen an der Position des Substituenten R auf. Zum anderen bezieht sich die Lehre der D8 ebenso wie die Lehre des Streitpatents nicht nur auf MRT-Kontrastmittel, für die die Relaxivität eine Rolle spielt, sondern ist auch auf radioaktiv markierte Verbindungen gerichtet, für die die Relaxivität unbedeutend ist. Der Fachmann wird daher durch die D8 nicht dazu motiviert, sein Augenmerk nur auf Spacer zu richten, die an der Position R eine Methylgruppe aufweisen, zumal deren Synthese wesentlich komplexer ist als die Herstellung von unsubstituierten Alkylspacern.

3.2. Anhaltspunkte für eine Bestandsfähigkeit der Gegenstände der nachgeordneten Patentansprüche 2 und 3 sowie den Verwendungsansprüchen 4 und 5 gemäß Hilfsantrag 5 sind ebenfalls nicht zu erkennen; solches hat die Beklagte auch nicht geltend gemacht. Dagegen spricht auch, dass die Markierung mit einem Radiometal einschließlich mit ^{90}Y für die Diagnostik und Therapie sowie die Verwendung derartig mit einem Radiometall markierter Verbindungen aus D8 bekannt ist (D8 u.a. Patentanspruch 50). Gleiches gilt für die Verwendung von Octreotid als Bioeffektor in Radiometall-markierten Chelatverbindungen, die zum Beispiel in D1 beschrieben ist (D1 S. 1974 „Abstract“ und S. 1975 Fig. 1).

B.

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

C.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

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

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes (www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen werden. Die Berufungsfrist

beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schramm

Schwarz

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Dr. Philipps