

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) [] Veröffentlichung im ABl.
(B) [] An Vorsitzende und Mitglieder
(C) [X] An Vorsitzende
(D) [] Keine Verteilung

E N T S C H E I D U N G
vom 29. Januar 2003

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0458/02 - 3.3.4

Anmeldenummer: 95929893.6

Veröffentlichungsnummer: 0777491

IPC: A61K 38/01

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Verwendung von geschmacksneutralem, hydrolysiertem Kollagen
und Mittel enthaltend dasselbe

Anmelder:

Deutsche Gelatine-Fabriken Stoess AG

Einsprechender:

-

Stichwort:

Hydrolysiertes Kollagen/STOESS AG

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 123(2), 54, 56

Schlagwort:

"Neuheit (ja)"

"Erfinderische Tätigkeit (ja)"

Zitierte Entscheidungen:

G 0001/83

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0458/02 - 3.3.4

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4
vom 29. Januar 2003

Beschwerdeführer: Deutsche Gelatine-Fabriken Stoess AG
Postfach 12 53
D-69402 Eberbach (DE)

Vertreter: Werner, Hans-Karsten, Dr. Dipl.-Chem.
Patentanwälte
Von Kreisler-Selting-Werner
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Prüfungsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
30. November 2001 zur Post gegeben wurde und
mit der die europäische Patentanmeldung
Nr. 95 929 893.6 aufgrund des Artikels
97 (1) EPÜ zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: U. M. Kinkeldey
Mitglieder: R. J. Wieser
S. C. Perryman

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde richtet sich gegen die Entscheidung der Prüfungsabteilung mit der die Europäische Patentanmeldung 95 929 893.6, mit der Veröffentlichungsnummer EP-A-0 777 491 (Internationale Veröffentlichungsnummer WO-A-96/05851) und dem Titel "Verwendung von geschmacksneutralem, hydrolysiertem Kollagen und Mittel enthaltend dasselbe", gemäß Artikel 97 (1) EPÜ zurückgewiesen wurde, weil die Ansprüche nicht den Erfordernissen der Artikel 54 und 56 EPÜ entsprachen.

Die Prüfungsabteilung bezog sich in ihrer Entscheidung auf folgende Dokumente:

- (1) CH-A-494 250
- (2) EP-A-0 254 289
- (3) CN-A-1 077630

Bezüglich Dokument (3), das im Internationalen Recherchenbericht in Form einer EPODOC-Zusammenfassung zitiert ist, wurde an Hand einer englischen Übersetzung der chinesischen Patentschrift argumentiert, die von der Anmelderin während des Prüfungsverfahrens eingereicht wurde.

- II. Mit der Beschwerdebegründung reichte die Beschwerdeführerin (Anmelderin) folgendes, als "vertraulich" gekennzeichnetes, Dokument ein, das neue klinische Versuche beschrieb:

- (4) M. Adam, et al., "What is the effect of collagen peptides peroral administration in postmenopausal osteoporosis", Seiten 1-12, Tabellen 1 und 2.

III. In der mündlichen Verhandlung am 29. Januar 2003 reichte die Beschwerdeführerin einen neuen Hauptantrag ein, dessen unabhängige Ansprüche 1 und 6 folgendermaßen lauten:

"1. Verwendung von geschmacksneutralem, enzymatisch hydrolysiertem Kollagen aus tierischer Haut mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 bis 40 kD zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose.

6. Mittel zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose enthaltend geschmacksneutrales, enzymatisch hydrolysiertes Kollagen aus tierischer Haut mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 bis 40 kD und zusätzlich Calcitonin und/oder Progesteron."

Die Beschwerdeführerin erklärte, daß Dokument (4) nicht weiter als "vertraulich" zu behandeln wäre, und reichte ein weiteres Dokument ein, das Ergebnisse der in Dokument (4) beschriebenen Versuche offenbart:

(5) M. Adam, et al., "What is the effect of collagen peptides peroral administration in postmenopausal osteoporosis", Tabellen 1 bis 6.

IV. Die Argumente der Beschwerdeführerin können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Der Gegenstand der Ansprüche sei neu im Lichte des Standes der Technik, da dieser kein Dokument beinhalte das sich auf die Behandlung postmenopausaler Osteoporose beziehe. Ausgehend von Dokument (2), das die Verwendung des erfindungsgemäß eingesetzten, enzymatisch

hydrolysierten Kollagens aus tierischer Haut, zur Behandlung von Arthrosen offenbare, sei die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, als weitere medizinische Anwendung dieses bekannten Produktes, für den Fachmann nicht naheliegend gewesen.

Die laut Dokument (1) verwendeten Produkte seien mittels alkalischer oder saurer Druckhydrolyse hergestellt. Diese zeigen im Vergleich zu Kollagen, das mit neutralen oder alkalischen Proteasen hydrolysiert sei, eine andere Zusammensetzung auf, insbesondere weisen sie einen hohen Gehalt an freien Aminosäuren auf, worunter die, von Patienten verlangte, Geschmacksneutralität leide. Das erfindungsgemäß verwendete Produkt enthalte deshalb weniger als 0,5 % freie Aminosäuren. Dokument (1) erwähne die Verwendung des hergestellten Hydrolysates für die Behandlung von Osteoporose lediglich in Kombination mit großen Mengen Phosphor und Calcium, ohne Ergebnisse klinischer Untersuchungen zu liefern. Die postmenopausale Osteoporose sei in Dokument (1) nicht erwähnt.

Dokument (3), beschreibe die Behandlung von Knochenbrüchen im Tierversuch, und erwähne klinische Tests für die Behandlung der senilen Osteoporose, ohne diesbezüglich Ergebnisse zu offenbaren. Das dazu verwendete Kollagen Hydrolysat sei durch Hydrolyse der Haut neugeborener Kälber mit Pepsin bei einem pH Wert von 2,0 - 2,5 gewonnen.

Aus Dokument (4) sei es ersichtlich, daß die postmenopausale Osteoporose von der senilen Osteoporose zu unterscheiden sei. Sie stelle keine Störung des Kalzium-Metabolismus dar, sondern sei ein hormonell verursachtes Ungleichgewicht des Knochen-Kollagen

Umsatzes. Durch die Behandlung mit dem aus Dokument (2) bekannten Mittel, werde, wie aus den Tabellen 4 und 5 in Dokument (5) ersichtlich, der Knochenumsatz beeinflusst, sodaß diesem Ungleichgewicht entgegenwirkt werde.

- V. Die Beschwerdeführerin beantragte die Zurückweisungsentscheidung aufzuheben und ein Patent mit folgenden Unterlagen zu erteilen:

Ansprüche: 1-6 in der mündlichen Verhandlung am 29. Januar 2003 eingereicht

Beschreibung: Seiten 1-5 und 17 in der mündlichen Verhandlung am 29. Januar 2003 eingereicht,
Seiten 6-16 wie ursprünglich eingereicht.

Entscheidungsgründe

1. *Artikel 123 (2) EPÜ*

Die Ansprüche beruhen auf den Ansprüchen 1 bis 6, sowie auf Seite 4, letzter Satz ("enzymatisch hydrolysiertes Kollagen aus Haut") und Seite 5, Zeilen 14 bis 16 ("postmenopausaler Osteoporose"), in der ursprünglich eingereichten Form, und entsprechen daher den Erfordernissen des Artikel 123 (2) EPÜ.

2. *Artikel 54 EPÜ*

- 2.1 Dokument (1) beschreibt ein Kollagenhydrolysat und -depolymerisat, sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung. Als Ausgangsmaterial dient natürliches Kollagen oder Ossein (Spalte 1, Zeile 3). Die Verwendung

tierischer Haut wird ebensowenig erwähnt wie eine enzymatische Hydrolyse derselben. Die Hydrolyse wird im stark sauren oder alkalischen Milieu unter normalem Druck oder Überdruck durchgeführt (Spalte 1, Zeile 32 bis Spalte 2, Zeile 3; Beispiele 1 bis 5). Das erhaltene Produkt weist 4 bis 15 % freie Aminosäuren auf (Spalte 2, Zeilen 9 bis 16 und Beispiel 1). Aus Spalte 6, Zeilen 11 bis 15, ist zu entnehmen, daß klinische Untersuchungen unter Verwendung der derart hergestellten Produkte beim Menschen gute Ergebnisse bei der Behandlung der Osteoporose, und in anderen Fällen von Schwierigkeiten bei der Kalziumassimilation, ergaben. Ergebnisse dieser Untersuchungen werden nicht angegeben.

Dokument (1) enthält keinen Hinweis auf die in den unabhängigen Ansprüchen 1 und 6 spezifizierte therapeutische Anwendung, i.e. die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.

2.2 Dokument (2) offenbart die Verwendung von geschmacksneutralem, enzymatisch hydrolysiertem Kollagen aus tierischer Haut mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 bis 40 kD zur Behandlung von Arthrose. Dabei handelt es sich um eine degenerative Erkrankung des bradytrophen Sehnen- und Knorpelgewebes in Gelenken. Dieses wird schlecht oder überhaupt nicht durchblutet, und kann, aufgrund seines langsamen Stoffwechsels, auf äußere Noxen weder mit entzündlichen noch mit regenerativen Prozessen reagieren (Seite 2, Zeilen 5 bis 8). Die Verwendung der offenbarten Mittel für andere therapeutische Zwecke wird in Dokument (2) nicht erwähnt.

2.3 Dokument (3) beschreibt ein oral zu verabreichendes

Medikament welches wasserlösliches, aktives Kollagen enthält. Zu seiner Herstellung wird die Haut von neugeborenen Kälbern bei stark saurem pH mit Pepsin hydrolysiert. Das erhaltene Hydrolysat wird neutralisiert, mit Honig vermischt, und in Röhrchen abgepackt die je 1 g Kollagen enthalten (Seite 1, Zeile 23 bis Seite 2, Zeile 10). Das erhaltene Medikament wird im Tierversuch getestet, wobei eine positive Wirkung auf die Heilung von Knochenbrüchen nachgewiesen wird (Seite 2, Tabelle 1). Darüber hinaus werden klinische Tests für die Behandlung der senilen Osteoporose erwähnt (Seite 3, Zeilen 3 bis 6). Für diese Tests werden keine Ergebnisse angegeben, es wird jedoch angeführt daß ein gewisser therapeutischer Erfolg erzielt wird (Seite 3, Zeile 10). Die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose wird nicht erwähnt.

2.4 Angesichts der geschilderten technischen Lehren der Dokumente (1) bis (3) kommt die Kammer zu der Entscheidung, daß der Gegenstand der Ansprüche 1-6, der sich auf die Verwendung von enzymatisch hydrolysiertem Kollagen für die Behandlung von postmenopausaler Osteoporose bezieht, neu ist, und den Erfordernissen des Artikel 54 EPÜ entspricht.

3. *Artikel 56 EPÜ*

3.1 Die Kammer und die Beschwerdeführerin stimmen darin überein, daß Dokument (2), das die Verwendung des gleichen Produkts wie erfindungsgemäß angewendet, für die Behandlung von Arthrosen beschreibt, nächstliegender Stand der Technik ist.

3.2 Davon ausgehend, liegt der beanspruchten Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine weitere therapeutischen

Verwendung für das aus Dokument (2) bekannte Produkt zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung des Produktes zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose gelöst.

- 3.3 Gemäß der Entscheidung der Großen Beschwerdekammer G 1/83 (ABl. EPA 1985, 60) kann ein europäisches Patent mit Patentansprüchen erteilt werden, die auf die Verwendung eines Stoffes oder Stoffgemisches zur Herstellung eines Arzneimittels für eine bestimmte neue und erfinderische therapeutische Anwendung gerichtet sind (2. Leitsatz).

Die im vorliegenden Fall zu klärende Frage lautet, ob ein Fachmann, das aus Dokument (2) für die Behandlung von Arthrosen bekannte Produkt, unter Berücksichtigung des in den Dokumenten (1) und (3) offenbarten Standes der Technik, in naheliegender Weise für die Behandlung von postmenopausaler Osteoporose heranziehen würde.

- 3.4 Arthrosen sind Erkrankungen von schlecht durchblutetem Knorpelgewebe in Gelenken. Die Beschwerdeführerin, die auch Anmelderin von Dokument (2) ist, führte aus, daß das zur Behandlung eingesetzte hydrolysierte Kollagen einerseits die knorpelerzeugenden Zellen stimuliere und andererseits die Bausteine für den Knorpelaufbau liefere.

- 3.5 In Dokument (4), Seite 3, dritter Absatz, wird Osteoporose als Skeletterkrankung charakterisiert, gekennzeichnet durch eine Verminderung der Knochenmasse, einer Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes und eines, sich daraus ergebendem,

gesteigerten Fraktur-Risikos. Wie von der Beschwerdeführerin ausgeführt, und in Dokument (4) auf Seite 7, unter Verweis auf diverse Druckschriften dargestellt, unterscheidet der Fachmann zwischen seniler und postmenopausaler Osteoporose. Während es sich bei der senilen Form der Osteoporose um eine mit dem Alterungsprozeß verbundene Störung des Kalziumstoffwechsels handelt, von der sowohl Männer als auch Frauen betroffen sein können, stellt die postmenopausale Form der Osteoporose ein, durch einen Mangel an ovariellen Hormonen bedingtes, Ungleichgewicht des Knochenumsatzes dar. Dieses Ungleichgewicht zugunsten des Knochenabbaus verursacht ein Abnehmen der Knochenmasse, von dem naturgemäß nur Frauen betroffen sind.

- 3.6 Die knochenabbauende, oder osteochlastische, Aktivität kann durch die Messung von geeigneten Markern im Urin von Patientinnen festgestellt werden. In der vorliegenden Anmeldung werden Pyridinolin und Desoxypyridinolin, die als sogenannte "cross-links" im Knochengewebe vorliegen und beim Abbau desselben frei werden, als Marker gemessen (siehe Anmeldung Seite 5, zweiter Absatz, und Tabellen 4 und 6; Dokument (4), Seite 8, dritter Absatz).

Die in der Anmeldung auf Seiten 5 bis 17 dokumentierte Doppelblindstudie mit 121 postmenopausalen Frauen, und die in Dokumenten (4) und (5) nachgereichten klinischen Versuche zeigen, daß das hydrolysierte Kollagen, sowohl als Einzelpräparat verabreicht (Dokument (4), Seite 8, Zeilen 20 bis 25 und Dokument (5), Tabellen 4 und 5) als auch in Kombination mit Calcitonin (Anmeldung, Tabellen 4 und 6) eine statistisch signifikante Abnahme der beiden Marker im Urin von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose bewirkt.

3.7 Obwohl der exakte Wirkungsmechanismus des verabreichten hydrolysierten Kollagens nicht beurteilt werden kann, ist es erwiesen, daß eine regulierende Wirkung bezüglich der osteochlastischen Aktivität erzielt wird.

3.8 Die in Dokument (2) behandelte Krankheit, Arthrose, betrifft das Knorpelgewebe, das sich vom Knochengewebe stark unterscheidet. Andere therapeutische Anwendungen des hydrolysierten Kollagens werden in diesem Dokument weder erwähnt noch nahegelegt.

Dokument (3) bezieht sich explizit und ausschließlich auf die Behandlung der senilen Form der Osteoporose, i.e. eine, mit dem Alterungsprozeß verbundene Störung des Kalziumstoffwechsels, von der sowohl Männer als auch Frauen betroffen sein können (siehe Punkt 3.5. oben).

Die Behandlung von Osteoporose wird in Dokument (1), Spalte 6, Zeilen 11 bis 13, erwähnt, und erfolgt dort im direkten Zusammenhang mit anderen Schwierigkeiten bei der Kalziumassimilation ("..le traitement de l'ostéoporose et dans d'autres cas des difficultés d'assimilation du calcium."). In Spalte 3, Zeile 11, wird auf die Möglichkeit der Verwendung des beanspruchten Mittels bei einer Kalktherapie ("calcithérapie") hingewiesen. Der einzige Hinweis auf mögliche andere Anwendungen von hydrolisiertem Kollagen findet sich in Spalte 6, Zeilen 14 bis 15, wo interessante Resultate bei der Behandlung von Arthrosen erwähnt werden.

3.9 Die senile Form und die postmenopausale Form der Osteoporose werden angesichts der verschiedenen, sie jeweils auslösenden ätiologischen Faktoren, und der unterschiedlichen Patientengruppen, als differenzierbare

Krankheitstypen angesehen.

Im Lichte der von der Beschwerdeführerin vorgebrachten Beweismittel und Argumente gelangt die Kammer zu der Überzeugung, daß die Offenbarung in den Dokumenten (1) und (3) nicht dazu beiträgt, einen Fachmann anzuleiten, das Mittel aus Dokument (2) in einer Verwendung nach Anspruch 1, oder in einem Mittel nach Anspruch 6, zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose einzusetzen.

Die Kammer kam deshalb zu dem Schluß, daß die Ansprüche 1 bis 6 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ erfüllen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz zurückverwiesen mit der Anordnung das Patent wie beantragt zu erteilen.

Der Geschäftsstellenbeamte

Die Vorsitzende

P. Cremona

U. M. Kinkeldey