

Interner Verteilerschlüssel:

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

ENTSCHEIDUNG
vom 16. Juli 2003

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0645/02 - 3.3.4
Anmeldenummer: 96118320.9
Veröffentlichungsnummer: 0787743
IPC: C07K 16/28
Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

A3C6E2, ein monoklonaler Antikörper spezifisch für den humanen Stammzellfaktor (SCF)-Rezeptor

Anmelderin:

Eberhard-Karls-Universität Tübingen Universitätsklinikum

Einsprechender:

-

Stichwort:

Antikörper/EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56

Schlagwort:

"Hauptantrag, Neuheit (nein)"

"Hilfsantrag, Neuheit, erfinderische Tätigkeit (ja)"

Zitierte Entscheidungen:

T 0737/96

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0645/02 - 3.3.4

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4
vom 16. Juli 2003

Beschwerdeführerin: Eberhard-Karls-Universität Tübingen
(Anmelderin) Universitätsklinikum
Geissweg 3
D-72076 Tübingen (DE)

Vertreter: Otten, Hajo, Dr.-Ing.
Witte, Weller, Gahlert, Otten & Steil
Patentanwälte
Rotebühlstrasse 121
D-70178 Stuttgart (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Prüfungsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
30. Januar 2002 zur Post gegeben wurde und mit
der die europäische Patentanmeldung
Nr. 96118320.9 aufgrund des Artikels 97 (1)
EPÜ zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

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

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde richtet sich gegen die Entscheidung der Prüfungsabteilung mit der die Europäische Patentanmeldung 96 118 320.9, mit der Veröffentlichungsnummer EP-A-0 787 743 und dem Titel "A3C6E2, ein monoklonaler Antikörper spezifisch für den humanen Stammzellfaktor (SCF)-Rezeptor", gemäß Artikel 97 (1) EPÜ zurückgewiesen wurde, weil die Ansprüche sowohl eines Haupt- als auch eines Hilfsantrages nicht den Erfordernissen von Artikel 56 EPÜ entsprachen.

Der Hauptanspruch beider Anträge lautete:

"Monoklonaler Antikörper, der spezifisch an einen humanen Stammzellfaktor (SCF)-Rezeptor bindet, dadurch gekennzeichnet, daß er von Hybridomzellen produziert und freigesetzt wird, die unter der Nummer DSM ACC 2247 bei der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, DSM, gemäß dem Budapester Vertrag hinterlegt sind und die Bezeichnung A3C6E2 tragen."

- II. Die Prüfungsabteilung bezog sich in ihrer Entscheidung auf die Entgegenhaltungen

(1) WO-A-92/21 766 und

(2) WO-A-92/17 505

die bereits monoklonale Antikörper gegen humanen SCF-Rezeptor offenbarten.

Die Prüfungsabteilung gelangte in ihrer Entscheidung zu der Überzeugung daß weitere, alternative monoklonale Antikörper die gegen ein bekanntes Antigen gerichtet

sind, von einem Fachmann routinemäßig gemäß dem seit 1975 bekannten Fusionsverfahren von Köhler und Milstein hergestellt werden können. Angesichts fehlender unerwarteter Vorteile des beanspruchten Antikörpers gegenüber den im Stand der Technik bereits offenbarten anti-SCF-R Antikörpern, wurde das Vorhandensein einer erfinderischen Tätigkeit verneint.

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

Hauptantrag: Ansprüche 1 bis 23, eingereicht am 9. Mai 2003; Beschreibung Seiten 1 bis 3 und 13 bis 20 in der ursprünglich eingereichten Fassung, Seiten 5 bis 12 und 12a eingereicht am 3. Januar 2001 und Seite 4 eingereicht am 9. Mai 2003; Figuren 1 bis 3 in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Hilfsantrag: Ansprüche 1 bis 22, eingereicht am 9. Mai 2003, Beschreibung und Figuren wie im Hauptantrag.

Das Abhalten einer mündlichen Verhandlung gemäß Artikel 116 EPÜ wurde hilfsweise beantragt falls weder dem Hauptantrag noch dem Hilfsantrag stattgegeben werden könnte.

IV. Die Ansprüche 1 bis 22 des Haupt- und Hilfsantrages sind identisch. Anspruch 1 ist identisch mit dem von der Prüfungsabteilung zurückgewiesenem (siehe Abschnitt II oben). Anspruch 9 beider Anträge lautet:

"Verfahren zum Nachweis und/oder zur Isolierung von hämatopoetischen Zellen mit den Schritten:

- a) Inkubation einer Zellsuspension, die hämatopoetische Zellen enthält, mit einem Antikörper, der an hämatopoetische Zellen bindet, und
- b) Abtrennung der den Antikörper bindenden Zellen von den übrigen Zellen,

dadurch gekennzeichnet, daß der Antikörper der monoklonale Antikörper gemäß Anspruch 1 ist."

Anspruch 2 bezieht sich auf die hinterlegte Hybridomzelllinie, die Ansprüche 3, 8, 14, 15 und 17 bis 20 beziehen sich auf *in vitro* Verwendungen, bzw. Verfahren unter Verwendung des Antikörpers aus Anspruch 1. Ansprüche 10 bis 12 beschreiben bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens gemäß Anspruch 9 und Ansprüche 4 bis 7, 13, 16, 21 und 22 beziehen sich auf pharmazeutische Mittel und einen Kit die den Antikörper aus Anspruch 1 beinhalten.

Anspruch 23 des Hauptantrages lautet:

"Verwendung von aus Knochenmark isolierten hämatopoetischen Zellen zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur therapeutischen Behandlung von Tumoren, insbesondere von Leukämie und Lymphomen, dadurch gekennzeichnet, daß die hämatopoetischen Zellen nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 9-12 isoliert wurden."

V. Die Beschwerdeführerin argumentierte folgendermaßen:

Der erfindungsgemäß Antikörper wäre in nicht naheliegender Weise unter Verwendung einer Zelllinie als Immunogen hergestellt worden von der nicht bekannt war daß sie natürlicherweise SCF-R exprimierte. Darüber hinaus wiese er gegenüber dem einzigen bekannten monoklonalen Antikörper gegen den humanen SCF-Rezeptor, i.e. SR-1 aus Entgegenhaltung (2), überraschende, nicht zu erwartende Eigenschaften auf.

Von dem in Entgegenhaltung (1) beschriebenen Antikörper wäre aufgrund seiner Herstellungsweise nicht sichergestellt, ob er tatsächlich spezifisch auf den humanen SCF-Rezeptor in seiner natürlichen Form gerichtet ist. Darüber hinaus schiene er mehrere Subpopulationen aufzuweisen die unterschiedliche, entgegengesetzte Aktivitäten aufwiesen.

Anspruch 23 des Hauptantrages würde einen gewährbaren Herstellungsverwendungsanspruch darstellen.

Entscheidungsgründe

Die Ansprüche des Haupt- und Hilfsantrages haben ihre Grundlage in den ursprünglich eingereichten Ansprüchen. Die einzigen Veränderungen, nämlich die Beschränkung der Verwendungen gemäß Ansprüchen 3, 8, 14 und 15 auf *in vitro* Verwendungen beruhen auf Seite 9, dritter Absatz, Seite 10, erster und letzter Absatz und auf Seite 11, vierter Absatz der ursprünglichen eingereichten Beschreibung. Die Ansprüche entsprechen den Anforderungen des Artikel 123 (2) EPÜ.

Die Hybridomzelllinie A3C6E2 wurde von der Beschwerdeführerin am 19. Dezember 1995 gemäß den Erfordernissen der Regel 28 EPÜ im Zusammenhang mit Artikel 83 EPÜ unter der Nummer DSM ACC2247 hinterlegt.

Hauptantrag

1. Anspruch 23 beansprucht die Verwendung von hämatopoetischen Zellen zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Tumoren. Die verwendeten Zellen sind dadurch gekennzeichnet daß sie mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers gemäß Anspruch 1 aus Knochenmark isoliert wurden.

2. Entgegenhaltung (2) beschreibt auf Seite 13, Zeilen 10 bis 17 das Verfahren gemäß Anspruch 9 der vorliegenden Patentanmeldung, allerdings unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers SR-1, der unter der Nummer HB10716 bei der American Type Culture Collection hinterlegt wurde. Auf Seite 14, beginnend in Zeile 19, wird die Verwendung der derart isolierten Zellen bei der Rekonstitution hämatopoetischer Zellen mittels Knochenmarkstransplantation beschrieben.

Da sowohl der in Entgegenhaltung (2) beschriebene Antikörper SR-1 als auch der erfindungsgemäße Antikörper A3C6E3 spezifisch an Zellen mit dem humanen SCF-Rezeptor binden, werden durch die laut vorliegenden Anspruch 9 und Seite 13, Entgegenhaltung (2) beschriebenen Isolierungsverfahren identische Zellpopulationen erfaßt, nämlich hämatopoetische Zellen die SCF-R in der Plasmamembran lokalisiert haben.

Die unter Verwendung von SR-1 gemäß Entgegenhaltung (2) isolierten Zellen sind nicht von denen zu unterscheiden die mittels des erfindungsgemäßen Antikörpers isoliert wurden. Da Entgegenhaltung (2) die Verwendung dieser Zellen für die in Anspruch 23 angegebene therapeutische Behandlung offenbart, ist Anspruch 23 nicht neu im Sinne von Artikel 54 EPÜ.

Hilfsantrag

3. Das Hybridom gemäß Anspruch 2 und die von diesem produzierten monoklonalen Antikörper gemäß Anspruch 1 werden im vorliegenden Stand der Technik nicht offenbart. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 22 ist daher neu.

4. Entgegenhaltung (2) beschreibt monoklonale Antikörper die an den humanen SCF-Rezeptor binden. Der einzige konkret beschriebene und hinterlegte ist der Antikörper mit der Bezeichnung SR-1. Er gehört zum Isotyp IgG 2A und wurde unter Verwendung der Erythroleukämie-Zelllinie OCMI-1 als Immunogen gewonnen (siehe Beispiele 1, 2 und 4).

Ausgehend von diesem von der Kammer als nächstliegend angesehenen Stand der Technik war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neben dem bislang einzigen Antikörper, der spezifisch an den humanen SCF-Rezeptor bindet, einen weiteren mit vergleichbarer Spezifität zur Verfügung zu stellen, um eine Kontrolle der mit dem bekannten Antikörper gewonnenen Ergebnisse auf dem Gebiet der Diagnose und Therapie diverser Blutzellerkrankungen zu ermöglichen.

Diese Aufgabe wurde durch Bereitstellung der beanspruchten Hybridomzelllinie und der von ihr produzierten und freigesetzten monoklonalen Antikörper gelöst.

5. Als Immunogen zur Herstellung des beanspruchten Antikörpers wurde die Megakaryoblastenzelllinie MOLM-1 verwendet, von der sich erst während der zur Erfindung führenden Versuche gezeigt hat, daß sie eine starke Expression des SCF-Rezeptors CD117 zeigt. Da Megakaryoblastenzellen nicht durch SCF in ihrer Differenzierung reguliert werden, ist ihre Wahl als Immunogen zur Herstellung eines anti-SCF-R Antikörpers für den Fachmann nicht naheliegend gewesen. Der auf diese Weise hergestellte monoklonale Antikörper unterscheidet sich von dem im Stand der Technik gemäß Entgegenhaltung (2) offenbarten dadurch, daß er vom Typ IgG 1 ist. Dies ermöglicht, aufgrund des anderen Isotyps, SCF-R mittels SR-1 (Entgegenhaltung (2)) aus einem Gemisch zu präzipitieren, und den anschließenden Nachweis im Westernblot mittels des Antikörpers gemäß Anspruch 1 über einen anti-IgG 1 Sekundärantikörper zu führen, ohne daß es zu störenden Kreuzreaktivitäten des Sekundärantikörpers mit der schweren Kette von SR-1 kommen kann. Darüber hinaus zeigt der beanspruchte Antikörper gegenüber SR-1 eine höhere Inhibition des Liganden an den SCF-Rezeptor (99,99% gegenüber 98,7%, siehe Beispiel 3, Spalte 10, Zeilen 38-41 und Figur 1), sowie eine höhere Affinität zu seinem natürlichen Liganden (98,7% gegenüber 94%, siehe Beispiel 4, Spalte 11, Zeilen 29-33 und Figur 3).
6. Entgegenhaltung (1) offenbart einen weiteren Anti-SCF-R Antikörper, der durch Immunisierung von Mäusen mit

gentechnisch hergestellten Zellen hergestellt wurde. Isolierte Mäusefibroblasten wurden mit cDNA transfiziert die für den humanen SCF-R kodiert. Entgegenhaltung (1) enthält keine Angabe über die tatsächliche Expression von SCF-R in den transfizierten Zellen und darüber, ob der transgene Rezeptor seine natürliche dreidimensionale Form eingenommen hat. Um den Antikörper gemäß Entgegenhaltung (1) zur Diagnose einer SCF-R assoziierten Humankrankheit heranzuziehen, und ihn damit für die in Punkt (4) oben beschriebene Aufgabe zu verwenden, wären diese Informationen jedoch unerlässlich. Darüber hinaus dürften die in Entgegenhaltung (1) beschriebenen Antikörper mehrere Subpopulationen aufweisen, von denen nicht bekannt ist, zu welchen IgG-Isotypen sie zählen, und die deutlich voneinander abweichende Eigenschaften aufwiesen (Seite 4, dritter Absatz: DSM ACC 2007, Inhibition der Stimulierung der Proliferation lymphoider Zellen durch SCF; Seite 7, vierter Absatz: DSM ACC 2009, synergistische Förderung der durch SCF induzierten Proliferation).

7. Die Kammer ist anderer Meinung als die Prüfungsabteilung (siehe Abschnitt II oben), die die allgemeine Verfügbarkeit der Herstellung von monoklonalen Antikörpern seit Köhler und Milstein als Grundlage für die Verneinung der erfinderischen Tätigkeit angesehen hat.

Anspruch 1 bezieht sich auf einen monoklonalen Antikörper der sich in den in Punkt (5) oben angeführten Punkten vom nächstliegenden Stand der Technik unterscheidet, und der von einer, mittels eines an sich bekannten, klassischen Verfahrens hergestellten Hybridomzelllinie, die durch ihre Hinterlegungsnummer gekennzeichnet ist, produziert wird.

Zweifelsohne wird sich der Fachmann in Kenntnis des relevanten Standes der Technik zur Lösung der der Anmeldung zugrunde liegenden Aufgabe des klassischen Fusionsverfahrens zur Herstellung monoklonaler Antikörper bedienen. Dieses Verfahren, das bei Einsatz des jeweiligen Immunogens mit Sicherheit die Herstellung diverser monoklonaler Antikörper, die gegen dieses Immunogen gerichtet sind ermöglicht, läßt keine Bewertung der Erfolgsaussichten zu, was die Isolierung eines bestimmten monoklonalen Antikörpers mit genau definierten Eigenschaften betrifft. In diesem Fall ist es nicht die theoretische Möglichkeit, einen bestimmten monoklonalen Antikörper durch Anwendung einer bekannten Methode herzustellen, sondern die tatsächliche Bereitstellung eines Antikörpers mit genau definierten, im Stand der Technik nicht offenbarten Eigenschaften, die Elemente der Überraschung aufweist, welche die Anerkennung einer erfinderischen Tätigkeit rechtfertigt.

8. In der Entscheidung T 737/96 (09. März 2000) gelangte die zuständige Kammer bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit von Ansprüchen eines Hauptantrages, der sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer Hefemutante mittels eines Zufallsverfahrens bezog und eines Hilfsantrages, der sich auf eine präzise definierte Hefemutante, die das

Resultat dieses Zufallereignisses war, zu folgender Entscheidung: Obwohl es für den Fachmann naheliegend war sich zur Herstellung von Mikroorganismen-Mutanten eines an sich bekannten, auf dem Zufallsprinzip beruhenden Mutationstechnik zu bedienen, was zur Verneinung der erfinderischen Tätigkeit der Ansprüche des Hauptantrages geführt hatte, war die Isolierung einer bestimmten Mutante, die die gewünschten, im Anspruch des Hilfsantrages definierten Eigenschaften aufweist, nicht in naheliegender Weise vorauszusehen. Der Hilfsantrag, dessen Ansprüche demzufolge unerwartete Elemente der Überraschung aufwies wurde daher als erfinderisch angesehen (siehe Punkte (10) bis (17) der Entscheidungsgründe).

9. Angesichts dieser Rechtsprechung und unter Berücksichtigung des präzise definierten Gegenstandes der unabhängigen Ansprüche 1 und 2, gelangt die Kammer zu der Entscheidung, daß der Hilfsantrag auf einer erfinderischen Idee beruht und den Erfordernissen von Artikel 56 EPÜ entspricht. Die abhängigen Ansprüche beziehen den erfinderischen monoklonalen Antikörper des Anspruch 1 und die Hybridomzelllinie des Anspruch 2 ein und sind somit auch erfinderisch.

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 auf der Basis des Hilfsantrages wie folgt zu erteilen:

Ansprüche: 1 bis 22, eingereicht am 9. Mai 2003;

Beschreibung: Seiten 1 bis 3 und 13 bis 20 wie ursprünglich eingereicht, Seiten 5 bis 12 und 12a eingereicht am 3. Januar 2001 und Seite 4 eingereicht am 9. Mai 2003;

Figuren: 1 bis 3 wie ursprünglich eingereicht.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

M. Patin

U. Kinkeldey