

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 08. November 2007**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0981/05 - 3.3.08

Anmeldenummer: 91121935.0

Veröffentlichungsnummer: 0492499

IPC: G01N 33/546

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Verfahren zur Bestimmung eines Analyten

Patentinhaberin:

Dade Behring Marburg GmbH

Einsprechende:

Abbott Laboratories

Stichwort:

Bestimmung eines Analyten/BEHRING

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56

Relevante Rechtsnormen (EPÜ 1973):

-

Schlagwort:

"Hauptantrag: Neuheit (nein)"

"Hilfsantrag 1: Erfinderische Tätigkeit (nein)"

"Hilfsantrag 2: Erfinderische Tätigkeit (nein)"

"Hilfsantrag 3: Erfinderische Tätigkeit (nein)"

"Hilfsantrag 4: Erfinderische Tätigkeit (nein)"

Zitierte Entscheidungen:

T 0502/00

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0981/05 - 3.3.08

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.08
vom 08. November 2007

Beschwerdeführerin I:

Dade Behring Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg (DE)

Vertreter:

Buck, Thomas, Dr.
Dade Behring Marburg GmbH
Patente & Lizenzen
P.O. Box 11 49
D-35001 Marburg (DE)

Beschwerdeführerin II:

Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road, Abbott Park
Illinois 60064-6050 (US)

Vertreter:

Vogelsang-Wenke, Heike, Dr.
Grünecker, Kinkeldey
Stockmair & Schwanhäusser
Anwaltssozietät
Maximilianstraße 58
D-80538 München (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung
des Europäischen Patentamts über die
Aufrechterhaltung des europäischen Patents
Nr. 0492499 in geändertem Umfang, zur Post
gegeben am 04. Juli 2005.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: M. R. Vega Laso
Mitglieder: T. J. H. Mennessier
B. Günzel

Sachverhalt und Anträge

- I. Das europäische Patent Nr. 0 492 499 mit der Bezeichnung "*Verfahren zur Bestimmung eines Analyten*" wurde auf der Grundlage der europäischen Patentanmeldung Nr. 91 121 935.0 mit sechs Ansprüchen erteilt.
- II. Gegen das Patent wurde von der Einsprechenden wegen fehlender Neuheit (Artikel 100 a) und 54 EPÜ 1973), mangelnder erfinderischer Tätigkeit (Artikel 100 a) und 56 EPÜ 1973) und nicht ausreichender Offenbarung (Artikel 100 b) EPÜ 1973) Einspruch erhoben.
- III. Mit Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 22. März 2000 wurde das Patent wegen unzulässiger Erweiterung (Artikel 100 c) EPÜ 1973) widerrufen. Die Patentinhaberin legte Beschwerde gegen diese Entscheidung ein. Die Beschwerdekammer hob die angefochtene Entscheidung auf und verwies das Verfahren zur weiteren Prüfung an die Einspruchsabteilung zurück (siehe Entscheidung T 502/00 vom 24. September 2003).
- IV. Mit Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung vom 4. Juli 2005 wurde das Patent auf der Grundlage der Ansprüche 1 bis 3 des in der mündlichen Verhandlung am 8. Juni 2005 eingereichten Hilfsantrags 3 aufrechterhalten. In ihrer Zwischenentscheidung stellte die Einspruchsabteilung fest, dass sowohl der Anspruch 1 des am 15. August 2003 eingereichten Hauptantrags als auch der des am 7. April 2005 eingereichten Hilfsantrags 1 nicht neu seien (Artikel 54 EPÜ 1973), und dass der Gegenstand des Anspruchs 1 des am

7. April 2005 eingereichten Hilfsantrags 2 nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe (Artikel 56 EPÜ 1973).
- V. Die Beschwerden der Patentinhaberin (Beschwerdeführerin I) und der Einsprechenden (Beschwerdeführerin II) richten sich gegen diese Zwischenentscheidung vom 4. Juli 2005.
- VI. In ihrer Beschwerdebegründung beantragte die Beschwerdeführerin I die Aufrechterhaltung des Patents im Umfang des Hauptantrags vom 15. August 2003.
- VII. Die Beschwerdeführerin II erwiderte auf die Beschwerdebegründung der Beschwerdeführerin I.
- VIII. Mit Schriftsatz vom 19. April 2006 nahm die Beschwerdeführerin I zu der Beschwerdebegründung der Beschwerdeführerin II Stellung und reichte vier Hilfsanträge 1 bis 4 ein. Hilfsantrag 4 ist identisch mit dem Hilfsantrag 3, auf dessen Grundlage das Patent von der Einspruchsabteilung aufrechterhalten worden war. Der Hauptantrag blieb unverändert bestehen.
- IX. In einem Schreiben vom 24. Mai 2006 brachte die Beschwerdeführerin I weitere Argumente vor.
- X. Eine Mitteilung nach Artikel 11 (1) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern (VOBK) in der Fassung vom 12. Dezember 2002 mit der vorläufigen und nicht bindenden Meinung der Kammer zu einigen strittigen Punkten wurde den Beteiligten zugesandt.
- XI. Beide Beschwerdeführerinnen erwiderten auf die Mitteilung der Kammer.

XII. Die mündliche Verhandlung vor der Beschwerdekammer fand am 8. November 2007 statt.

XIII. Anspruch 1 des Hauptantrags lautet wie folgt:

"1. Heterogenes immunchemisches Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einem flüssigen Medium welches folgende Verfahrensschritte enthält:

- a) Inkubation einer Probe, die den Analyten enthält mit einer partikulären Festphase auf der ein erster spezifischer Bindungspartner immobilisiert ist, und einem zweiten spezifischen Bindungspartner in einer flüssigen Phase, der eine fluoreszente oder eine chemilumineszente Markierung trägt, wobei der zweite spezifische Bindungspartner zwischen der flüssigen Phase und der Festphase in Abhängigkeit von der Konzentration des Analyten verteilt wird,
- b) mindestens einmalige Abtrennung der Festphase von der flüssigen Phase,
- c) Resuspendierung der Festphase in einem flüssigen Reagenz A, welches geeignet ist, durch die Aufhebung mindestens einer intermolekularen Bindung - die im wesentlichen aus Wasserstoffbrücken, ionischen-, hydrophoben- und van der Waals Wechselwirkungen besteht - die Markierung von der Festphase zu trennen, und welches ferner
 - i) die Lichtausbeute einer Chemilumineszenzreaktion nicht durch Lichtabsorption beeinträchtigt,

- ii) den angeregten Zustand eines Luminophors nicht beeinträchtigt,
 - iii) nicht mit alkalischer H₂O₂ reagiert,
 - iv) nicht die magnetische Abtrennbarkeit von Magnetpartikeln beeinträchtigt und
 - v) nicht zu einer Auflösung oder Aggregation der Magnetpartikel führt;
- d) Abtrennung der Festphase von der flüssigen Phase,
- e) Bestimmung der Menge der von der Festphase abgelösten Markierung in der flüssigen Phase als Maß für die Menge des Analyten in der Probe."

Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hauptantrags insofern, als darin angegeben ist, dass (i) in Schritt a) die partikuläre Festphase magnetisch anziehbar ist, (ii) die Markierung eine chemilumineszente Markierung ist und (iii) in Schritt b) die Abtrennung der Festphase von der flüssigen Phase durch magnetische Kraft erfolgt.

In Anspruch 1 des Hilfsantrags 2 ist zusätzlich am Ende des Schritts a) das Merkmal "und wobei die chemilumineszente Markierung aus einem Acridiniumderivat besteht" eingefügt.

Anspruch 1 des Hilfsantrags 3 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 insofern, als in Schritt a) angegeben ist, dass die magnetisch anziehbare partikuläre Festphase aus Partikeln mit einer Größe zwischen 0,1 und 5,0 µm besteht.

Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hilfsantrags 3 insofern, als ganz am Ende des Schritts a) die Formulierung "und wobei die chemilumineszente Markierung aus einem Acridiniumderivat besteht" hinzugefügt wurde.

XIV. In der vorliegenden Entscheidung wird auf folgende Dokumente Bezug genommen:

- (D1) US 4 971 904, veröffentlicht am 20. November 1990;
- (D25) M. Pourfarzaneh et al., Methods of Biochemical Analysis, Band 28, 1982, Seiten 267 bis 295;
- (D26) US 4 654 267, veröffentlicht am 31. März 1987;
- (D28) US 4 297 337, veröffentlicht am 27. Oktober 1981;
- (D32) EP-A2-0 149 565, veröffentlicht am 24. Juli 1985;
- (D45) "Immunoassays for Clinical Chemistry", herausgegeben von W. M. Hunter und J. E. T. Corrie, zweite Auflage, Churchill Livingstone, The Pitman Press, Bath, 1983, Seiten 147 bis 162;
- (D47) Maria L. Sturgess et al., Clinical Chemistry, Band 32, Nr. 3, 1986, Seiten 532 bis 535;
- (D48) Versuchsreihen 1 und 2, eingereicht von der Beschwerdeführerin I mit ihrem Schreiben vom 7. April 2005;

(D52) Erklärung von Dr. Thomas Wissel vom
8. Oktober 2007.

XV. Das Vorbringen der Beschwerdeführerin I, soweit es für die vorliegende Entscheidung relevant ist, lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Hauptantrag (Neuheit, Artikel 54 EPÜ 1973)

Dokument D1 offenbare einen sehr speziellen Festphasen-immunoassay, der nur funktionieren könne, wenn die an der Festphase "immobilisierten" Bindungspartner kontrolliert so adsorbiert würden, dass sie wieder abgelöst werden könnten. Dies entspreche jedoch nicht der Bedeutung, die der Durchschnittsfachmann am Prioritätstag des Streitpatents dem Begriff "Immobilisieren" beigemessen habe. "Immobilisieren" bedeute lediglich das, was sich aus der wörtlichen Bedeutung des Begriffs unmittelbar ergebe, wobei eine Ablösbarkeit des tatsächlich immobilisierten Bindungspartners nicht das Ziel sei.

Im Dokument D1 explizit offenbart und experimentell belegt würden dabei nur die Ablösereagenzien Diethanolamin (DEA) und Polyoxyethylensorbitanmonolaurat (Tween 20) in einem Immunoassay, der auf Polystyrolröhrchen basiere, unter Verwendung von alkalischer Phosphatase als Markierung. Weder eine partikuläre Festphase noch die Verwendung eines Luminophors würden konkret offenbart. Außerdem sei ein alkalisches Milieu, das gemäß Dokument D1 ausschließlich vorherrsche, zur Durchführung eines Immunoassays, der eine chemilumineszente Markierung einsetze, gänzlich

ungeeignet. Insofern unterscheide sich die Lehre des Dokuments D1 von der des Streitpatents.

Gemäß letzterem sei der spezifische Bindungspartner auf einer partikulären Festphase tatsächlich immobilisiert. Da Dokument D1 ein solches "Immobilisieren" nicht eindeutig offenbare, sei seine Lehre nicht neuheitsschädlich für den Gegenstand des Anspruchs 1 des Hauptantrags. Zu berücksichtigen sei außerdem, dass in einem Dokument aus dem Stand der Technik, damit es für neuheitsschädlich erachtet werden könne, das beanspruchte Verfahren als Ganzes offenbart sein müsse. Diese Voraussetzung könne eine Offenbarung nicht erfüllen, die als einzige experimentell belegte Beispiele für Ablösereagenzien "DEA" und "Tween 20" lehre, die der Fachmann der Lehre des Streitpatents, im Ganzen betrachtet, gerade nicht entnehmen würde.

Deshalb offenbare Dokument D1 keine neuheitsschädliche Lehre für den Gegenstand des Anspruchs 1.

Hilfsantrag 1 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

Die Durchführung eines Immunoassays gemäß Dokument D1 sei mit dem Nachteil verbunden, dass die Magnetpartikel die Bestimmung des von der Markierung erzeugten Signals störten (siehe Dokument D32). Darauf werde in Dokument D1 nicht hingewiesen. Mit dem patentgemäßen Verfahren solle dieser Nachteil ausgeräumt werden (siehe Seite 2, Zeile 53 bis Seite 3, Zeile 3 der Patentschrift); dies werde durch Beispiel 2 veranschaulicht, in dem die erfolgreiche Verwendung

eines Acridiniumderivats in Verbindung mit SDS als Ablösereagenz gezeigt werde.

Hilfsantrag 2 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

In Dokument D1 würden instabile Markierungen wie Enzyme oder biolumineszente Proteine verwendet, für deren Ablösen sich nur milde Reagenzien eignen (siehe Spalte 5, Zeilen 11 bis 19). Der Fachmann, dem das Dokument D1 bekannt gewesen sei, hätte kein starkes Ablösereagenz verwendet, weil dieses eine denaturierende Wirkung auf solche instabilen Markierungen gehabt hätte. In deutlichem Kontrast zur Lehre des Dokuments D1 seien beim Verfahren nach Anspruch 1 aber Acridiniumderivate, d. h. stabile Markierungen starke Ablösereagenzien, in Verbindung mit starken Ablösereagenzien wie SDS verwendet worden (siehe Beispiel 2 des Patents). Dies hätte der Fachmann nicht aus Dokument D47 herleiten können.

Hilfsanträge 3 und 4 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

Die Änderung des fünfstufigen Immunoassays von Dokument D1 durch die Verwendung von Magnetpartikeln mit einer Größe von 0,1 bis 5,0 µm in Verbindung mit einer chemilumineszenten Markierung habe einen Immunoassay gemäß Anspruch 1 mit einer unerwartet verbesserten Signaldynamik ergeben, und dies insbesondere dann, wenn es sich bei der chemilumineszenten Markierung um ein Acridiniumderivat handle, wie einem Vergleich der Tabelle 2 des Dokuments D1 (siehe Spalte 7) mit der Tabelle 2 des Patents (siehe Seite 8) zu entnehmen sei

und durch die Versuche der Dokumente D48 und D52 bestätigt werde.

- XVI. Das Vorbringen der Beschwerdeführerin II, soweit es für die vorliegende Entscheidung relevant ist, lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Hauptantrag (Neuheit, Artikel 54 EPÜ 1973)

Das Dokument D1 lehre die Verwendung von Ablösereagenzien für die Abtrennung der Markierung von der Festphase und die anschließende Abtrennung der Festphase vor der Signalbestimmung in der sogenannten "Ablöselösung". Die Entfernung der Festphasenpartikel aus der gebundenen Markierung und die Bestimmung der abgelösten Markierung ermöglichen die rasche Bestimmung der zuvor gebundenen Markierung als Maß für den Analyten.

Laut Dokument D1 könne jede bestimmbare Markierung, die mit einem zweiten Bindungspartner gekoppelt sei, bei diesem Immunoassay verwendet werden. Zu den geeigneten Markierungen gehörten Luminophore und Fluorophore (siehe Spalte 5, Zeilen 20 bis 24).

Gemäß Dokument D1 könnten Bindungspartner, d. h. Proteine und andere Makromoleküle, die an Festphasenpartikel (z. B. Magnetpartikel, siehe Spalte 4, Zeile 44) gebunden sind, von diesen nur dann getrennt werden, wenn die für die Erzielung einer reversiblen Adsorption erforderlichen Bedingungen erfüllt seien (siehe Spalte 4, Zeile 10). Wenn diese Bedingungen erfüllt seien, zu denen auch die Dauer des Kontakts zwischen der Lösung des Bindungspartners und der Festphase sowie die Lagerbedingungen gehörten, könne das

Ablösen der gebundenen Markierung aus der Festphase mit einer Vielzahl geeigneter Ablösereagenzien erfolgen.

Die allgemein anerkannte Bedeutung des Begriffs "immobilisiert" auf dem Gebiet der Immunoassays umfasse nicht nur die irreversible Immobilisierung sondern auch die reversible Immobilisierung, wie sie in Dokument D1 offenbart sei.

Gemäß dem Patent könne zur Ablösung der Markierung, d. h. zur Abtrennung der Festphase von der flüssigen Phase jede beliebige Bindung innerhalb des Komplexes "Festphase - erster Bindungspartner - Analyt - zweiter Bindungspartner - Markierung" aufgebrochen werden. Die Bindung zwischen der Festphase und dem ersten Bindungspartner sei eine der vier Bindungen in diesem Komplex. Die Formulierung des Anspruchs 1 enthalte kein Merkmal, das irgendeine Absicht ausdrücke, eine reversible Immobilisierung auszuschließen.

DEA sei ein geeignetes Ablösereagenz unter den Bedingungen des Verfahrens gemäß Anspruch 1. Die Offenbarung des Dokuments D1 in Bezug auf Ablösereagenzien sei nicht auf die Angaben in Spalte 5, Absatz 2 beschränkt, wo nur eine bevorzugte Ausführungsart genannt sei, d. h. die Verwendung von DEA unter bestimmten pH-Bedingungen. Auch sei die Offenbarung des Dokuments D1 nicht auf die beiden als Beispiele genannten Ablösereagenzien - DEA und Tween 20 - beschränkt, sondern enthalte eine Liste geeigneter Ablösereagenzien, zu denen auch SDS - ein bevorzugtes Ablösereagenz gemäß dem Patent - gehöre.

Die funktionelle Definition des Ablösereagenzes in Anspruch 1 sei extrem breit. Daher bestehe eine Überschneidung zwischen dem breiten Spektrum an Ablösereagenzien, die in dem Verfahren gemäß Anspruch 1 eingesetzt werden könnten, und den in Dokument D1 (siehe Absatz von Spalte 4 unten bis Spalte 5 oben) allgemein und spezifisch aufgelisteten Ablösereagenzien. Somit nehme Dokument D1 den Gegenstand des Anspruchs 1 vorweg.

Hilfsantrag 1 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

Die technische Aufgabe, die in Anbetracht des Dokuments D1 als nächstliegendem Stand der Technik gelöst werden müsse, sei die Bereitstellung eines alternativen fünfstufigen heterogenen immunchemischen Verfahrens zur Bestimmung eines Analyten in einem flüssigen Medium, bei dem eine andere Markierung verwendet werden könne.

Wie im Patent eingeräumt werde, seien aus dem Stand der Technik zahlreiche Markierungen einschließlich chemilumineszenter Markierungen bekannt. Dokument D47 offenbare eine der erfolgreichen Anwendungen einer chemilumineszenten Verbindung als Markierung in einem Immunoassay für die Bestimmung eines Analyten. Solche Verbindungen seien einfach in der Anwendung und könnten bei jeder Art von Immunoassay routinemäßig eingesetzt werden. Ihre Verwendung sei für den Fachmann naheliegend gewesen.

Hilfsantrag 2 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

Das Dokument D1 enthalte keinen Hinweis darauf, dass Acridiniumderivate keine geeigneten Markierungen seien. Auch die Verwendung starker Ablösereagenzien werde dort nicht ausgeschlossen. SDS werde in Spalte 4, Zeile 66 genannt. Angeregt durch das Dokument D47, ein Acridiniumderivat als Markierung zu verwenden, wäre der Fachmann anhand der Hinweise in Dokument 1, Spalte 5, Zeilen 11 bis 19 in der Lage gewesen, ein geeignetes Ablösereagenz auszuwählen.

Hilfsanträge 3 und 4 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

In Beispiel 3 des Patents sei weder die Größe der Magnetpartikel noch das Reagenz A angegeben. Daher seien die in Tabelle 2 des Patents (siehe Seite 8) enthaltenen Versuchsergebnisse ohne Belang, sodass jeder Vergleich dieser Tabelle 2 mit Tabelle 2 des Dokuments D1 (siehe Spalte 7) bedeutungslos sei. Somit sei nicht nachgewiesen worden, dass die Verwendung von Magnetpartikeln mit einer Größe von 0,1 bis 5,0 µm in Verbindung mit einer chemilumineszenten Markierung in einem Assay gemäß Dokument 1 mit irgendeiner unerwarteten technischen Wirkung verbunden sei. Zudem sei weder Dokument D48 noch Dokument D52 sachdienlich, weil - abgesehen davon, dass in beiden Dokumenten keine Kontrollversuche mit anderen Partikelgrößen durchgeführt worden seien - (i) in Dokument D48 die Größe der Magnetpartikel nicht angegeben sei (die bloße Nennung des Trivialnamens "Estapor 304" sei diesbezüglich nicht ausreichend) und (ii) in Dokument D52 Partikel mit einer Größe von

4,5 bis 5,5 μm verwendet worden seien, d. h. einem Größenbereich, der über den in Anspruch 1 genannten Bereich hinausgehe.

XVII. Die Beschwerdeführerin I (Patentinhaberin) beantragte, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent mit den Ansprüchen des mit Schriftsatz vom 15. August 2003 eingereichten Hauptantrags aufrechterhalten, hilfsweise die Aufrechterhaltung des Patents mit den Ansprüchen gemäß Hilfsanträgen 1 - 4, gestellt in numerischer Reihenfolge und eingereicht mit Schriftsatz vom 19. April 2006.

XVIII. Die Beschwerdeführerin II (Einsprechende) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.

Entscheidungsgründe

Hauptantrag (Neuheit, Artikel 54 EPÜ 1973)

1. Anspruch 1 ist auf ein fünfstufiges heterogenes immunochemisches Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einem flüssigen Medium gerichtet (siehe XIII. oben). In einem ersten Schritt wird die zu testende Probe in einer flüssigen Phase inkubiert, die (i) eine Festphase aus **Partikeln**, auf denen ein erster spezifischer Bindungspartner immobilisiert ist, und (ii) einen zweiten spezifischen Bindungspartner mit **einer fluoreszenten oder chemilumineszenten Markierung** enthält. In einem zweiten Schritt folgt die mindestens einmalige Abtrennung der Festphase von der flüssigen Phase. In einem dritten Schritt wird die Festphase in einem

flüssigen Reagenz A resuspendiert, das zur Abtrennung der Markierung von der Festphase geeignet ist, wobei die Abtrennung durch die Aufhebung mindestens einer intermolekularen Bindung erfolgt. In einem vierten Schritt wird die Festphase von der flüssigen Phase abgetrennt, und in einem fünften Schritt wird schließlich die Menge der von der Festphase gelösten Markierung in der flüssigen Phase bestimmt.

2. Die Beschwerdeführerin II hat argumentiert, dass Anspruch 1 im Hinblick auf Dokument D1 nicht neu sei.
3. Dokument D1 beschreibt heterogene Immunoassays, bei denen nach dem Abtrennen des gebundenen Komplexes vom immobilisierenden Träger die Menge dieses Komplexes gemessen wird (siehe die allgemeine Beschreibung des Verfahrens in Spalte 1, Zeilen 11 bis 15).
 - 3.1 In einem ersten Schritt wird die zu untersuchende Probe in Gegenwart eines Trägers, z. B. eines festen Trägers, der aus **Magnetpartikeln** (siehe Spalte 4, Zeilen 42 bis 45) bestehen kann und mit einem ersten, für den zu bestimmenden Analyten spezifischen Bindungspartner beschichtet ist, sowie eines zweiten markierten Bindungspartners inkubiert, der für den Analyten spezifisch ist. Gebräuchliche Markierungsstoffe sind **Fluorophore** und Luminophore (siehe Spalte 5, Zeilen 20 bis 24). Der erste Bindungspartner, der ein Makromolekül, beispielsweise ein Antikörper ist (siehe Spalte 3, Zeilen 56 bis 60), ist so **immobilisiert**, dass er reversibel an den Träger gebunden ist (siehe Spalte 3, Zeilen 53 bis 56), um das spätere Ablösen des während des Assays gebildeten Komplexes vom Träger zu ermöglichen (Spalte 4, Zeilen 5 bis 9).

- 3.2 Wie in Spalte 5 (siehe Zeilen 25 bis 47) ausgeführt, wird anschließend in einem zweiten und dritten Schritt die Festphase mit dem immobilisierten Komplex, der den Analyten sowie den ersten und den zweiten Bindungspartner umfasst, von der flüssigen Phase **abgetrennt** und in Kontakt mit einer **Ablöselösung** gebracht, sodass, wenn Partikel als fester Träger verwendet werden, diese in dem flüssigen Ablösereagenz **resuspendiert** werden. Vorgeschlagene Ablösereagenzien (siehe Spalte 4, Zeilen 60 bis 68 und Spalte 5, Zeile 1) sind Lösungen hoher Ionenstärke, die monovalente Salze wie Natriumchlorid, organische Basen wie Diethanolamin (DEA), ionische und nichtionische Tenside wie Natriumdodecylsulfat (**SDS**), Alkylarylpolyetheralkohol und Polyoxyethylensorbitanmonolaurat sowie Kombinationen aus Salzen, organischen Basen und/oder Tensiden enthalten. Das Ablösereagenz wird so ausgewählt, dass es mit der Markierung des Bindungspartners kompatibel und zugleich zum Ablösen des Komplexes vom Träger wirksam ist (siehe Spalte 5, Zeilen 42 bis 45).
- 3.3 In einem vierten und fünften Schritt wird dann der feste Träger von der flüssigen Phase **abgetrennt** und die Menge der Markierung in der Lösung **bestimmt** (siehe Spalte 5, Zeilen 46 bis 47).
4. Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass alle fünf Schritte des Verfahrens nach Anspruch 1 dem Dokument D1 entnommen werden können. Die Beschwerdeführerin I argumentierte jedoch, dass Dokument D1 nicht als Vorwegnahme des Verfahrens nach Anspruch 1 betrachtet werden könne, weil mangels eines konkreten Beispiels für einen Assay, bei dem Partikel als fester Träger

- verwendet werden, dieses Dokument keine ausführbare Lehre in Bezug auf die Verwendung von Magnetpartikeln enthalte.
5. Dieses Argument vermag die Kammer nicht zu überzeugen. Nach Auffassung der Kammer war ein Fachmann auf dem Gebiet der (immun)analytischen Methoden am Veröffentlichungstag des Dokuments D1 (20. November 1990) mit der Verwendung von Magnetpartikeln bei Immunoassays vertraut und auch in der Lage, dem Hinweis in Dokument D1 folgend und auf der Grundlage seines allgemeinen Wissens und Könnens das in D1 beschriebene Verfahren mit Magnetpartikeln als Festphase anstelle von Polystyrolröhrchen auszuführen. Somit enthält das Dokument D1 nach Meinung der Kammer eine ausführbare Lehre.
6. Außerdem argumentierte die Beschwerdeführerin I, das Verfahren gemäß Anspruch 1 unterscheide sich vom Verfahren nach Dokument D1 insofern, als letzteres mit einer sehr spezifischen Immobilisierung des ersten Bindungspartners arbeite, nämlich mit einer reversiblen Immobilisierung, die das Ablösen von Makromolekülen wie Proteinen ermögliche, die kovalent an einen festen Träger gebunden seien, was im Verfahren gemäß Anspruch 1 nicht vorgesehen sei. Dieser Auffassung kann sich die Kammer nicht anschließen. Anspruch 1 enthält keinerlei Beschränkung bezüglich der Art der Immobilisierung. Insbesondere schließt das in Schritt c) enthaltene Merkmal "*die im wesentlichen aus Wasserstoffbrücken, ionischen-, hydrophoben- und van der Waals Wechselwirkungen besteht*" nicht aus, dass eine kovalente Bindung aufgebrochen wird. Zudem wird SDS - eines der bevorzugten Reagenzien A des Patents -

auch in Dokument D1 genannt (siehe Punkt 3.2 oben). Dies steht in Einklang mit der Entscheidung T 502/00 vom 24. September 2003, in der diese Kammer in anderer Zusammensetzung in Bezug auf dasselbe Patent entschied, dass der in Anspruch 1 verwendete Begriff "*immobilisiert auf*" eine sehr allgemeine Bedeutung hat (siehe Punkt 5.3 der Entscheidungsgründe).

7. Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit gegenüber dem Dokument D1 nicht neu. Da folglich das Erfordernis des Artikels 54 EPÜ 1973 nicht erfüllt ist, ist der Hauptantrag zurückzuweisen.

Hilfsantrag 1 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

8. Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hauptantrags insofern, als (i) die Festphase aus magnetisch anziehbaren Partikeln besteht, (ii) die Markierung eine chemilumineszente Markierung ist und (iii) in Schritt b) die Abrennung der Festphase von der flüssigen Phase durch magnetische Kraft erfolgt (siehe XIII. oben).
9. Dokument D1 ist der nächstliegende Stand der Technik. Das Verfahren nach Dokument D1 unterscheidet sich vom Verfahren nach Anspruch 1 insofern, als eine chemilumineszente Markierung verwendet wird. Die objektive technische Aufgabe kann darin gesehen werden, ein alternatives Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einem flüssigen Medium bereitzustellen. Die Lösung dieser Aufgabe ist ein heterogener Immunoassay gemäß Anspruch 1, bei dem die Festphase aus magnetisch anziehbaren Partikeln besteht und die Markierung ein chemilumineszenter Stoff ist.

10. Somit stellt sich die Frage, ob ein Fachmann durch ein Dokument aus dem Stand der Technik veranlasst worden wäre, bei einem Immunoassay, der auf der Verwendung magnetisch anziehbarer Partikel basierte, wie sie im Dokument D1 beschrieben ist, die vorgeschlagene Markierung durch eine chemilumineszente Markierung zu ersetzen.

11. Ein Immunoassay mit chemilumineszent markierten Antikörpern ist in Dokument D47 beschrieben. Die Verfasser dieses Dokuments hatten nach einfachen chemilumineszenten Immunoassays gesucht, die sich zur routinemäßigen Bestimmung von Thyroxin im Serum eignen. Das Dokument beschreibt einen Assay, bei dem die bekannten Vorteile eines mit einem Acridiniumester markierten monoklonalen Antikörpers (siehe Seite 535, linke Spalte, Zeilen 4 bis 8) mit einem vereinfachten Abtrennungsverfahren kombiniert werden, das auf der Verwendung magnetisierbarer Partikel basiert. Dieses Abtrennungsverfahren wurde als rasches, präzises und zweckmäßiges Verfahren charakterisiert (siehe Seite 535, linke Spalte, Zeilen 21 bis 23). Außerdem wurde eine Ausweitung des Verfahrens auf die Ermittlung anderer Hapten-Analyten in Betracht gezogen (siehe Seite 535, linke Spalte, Zeilen 23 bis 25).

12. Angesichts des Gesamtsinhalts des Dokuments D47 war es für den mit der oben genannten technischen Aufgabe befassten Fachmann naheliegend, in einem Assay, wie er in Dokument D1 beschrieben ist, eine chemiluminiszente Markierung, insbesondere ein Acridiniumderivat - z. B. ein Acridiniumester - in Verbindung mit einem festen Träger aus magnetisch anziehbaren Partikeln zu

verwenden. Somit wäre der Fachmann, ohne erfinderisch tätig zu werden, zum Verfahren nach Anspruch 1 gelangt.

13. Die Beschwerdeführerin I argumentierte, dass der Fachmann keine magnetisch anziehbaren Partikel in Verbindung mit einer chemilumineszenten Markierung verwendet hätte, weil Dokument D32 den Nachteil aufzeige, dass das durch die Markierung erzeugte Signal unweigerlich durch die Partikel abgeschirmt werde (siehe Seite 6, Zeile 35 bis Seite 7, Zeile 2). Dieses Argument ist nicht haltbar, weil im Verfahren gemäß Dokument D1, das der Fachmann als nächstliegenden Stand der Technik herangezogen hätte, der erwähnte Nachteil durch die Abtrennung der Partikel von der flüssigen Phase, in der das Signal anschließend gemessen wird, vermieden wird.

14. Folglich beruht der Gegenstand des Anspruchs 1 im Hinblick auf das Dokument D1 in Kombination mit Dokument D47 nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Der Hilfsantrag 1 ist daher zurückzuweisen.

Hilfsantrag 2 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

15. Anspruch 1 des Hauptantrags 2 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 in der Verwendung eines Acridiniumderivats zur chemilumineszenten Markierung (siehe XIII. oben).

16. Da die in Dokument D47 verwendete chemilumineszente Markierung ein Acridiniumester ist, gilt die oben in Zusammenhang mit Anspruch 1 des Hilfsantrag 1 angegebene Begründung für das Nichtvorliegen von

erfinderischer Tätigkeit für den Anspruch 1 des Hilfsantrags 2 *a fortiori*.

17. Das Argument der Beschwerdeführerin I, aus Dokument D47 könne nicht hergeleitet werden, dass Acridiniumester stabile Markierungen seien, ist nicht überzeugend, weil genau dieses Dokument den Hinweis enthält, dass bei Verwendung eines Acridiniumesters das Markierungsverfahren einfach ist und reproduzierbar auf die Markierung von Antikörpern angewandt werden kann, um Erzeugnisse zu erhalten, die ein Jahr oder länger **stabil** bleiben (siehe Seite 535, Mitte der linken Spalte). Außerdem stellt die Kammer fest, dass das Streitpatent keine Beispiele dafür enthält, dass bei Verwendung eines bestimmten Acridiniumderivats eine solche technische Wirkung erzielt wird.

18. Folglich liegt bei dem Gegenstand des Anspruchs 1 im Hinblick auf das Dokument D1 in Kombination mit Dokument D47 erfinderische Tätigkeit nicht vor. Der Hilfsantrag 2 ist daher zurückzuweisen.

Hilfsantrag 3 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ 1973)

19. Anspruch 1 des Hilfsantrags 3 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hilfsantrags 1 insofern, als dort angegeben ist, dass die Partikel eine Größe von 0,1 bis 5,0 μm aufweisen (siehe XIII. oben).

20. Somit ist die Frage zu beantworten, ob ein Fachmann veranlasst worden wäre, den in Dokument D47 - das keine Angaben zur Partikelgröße enthält - beschriebenen Assay mit Partikeln einer Größe von 0,1 bis 5,0 μm durchzuführen.

21. Schon lange vor dem Prioritätstag wurden magnetisch anziehbare Partikel bei heterogenen Immunoassays verwendet. Die dafür geeignete Größe wurde in verschiedenen Vorveröffentlichungen erörtert. Die Verwendung von Partikeln mit einem Durchmesser, der in den in Anspruch 1 genannten Bereich fällt, wurde wiederholt empfohlen. Siehe die Größenangaben zwischen etwa 0,1 und etwa 1,5 μm in Dokument D5 (Spalte 9, Zeilen 16 bis 18); zwischen 1 und 10 μm in Dokument D25 (Seite 277, Satz 1 des zweiten vollständigen Absatzes); im Bereich von 0,5 bis 20 μm in Dokument D26 (Spalte 2, Zeilen 7 bis 9); bis zu einem Durchmesser von etwa 4 μm und eine typische Größe von etwa 1 bis 2 μm in Dokument D28 (Spalte 7, Zeilen 59 bis 61) sowie von etwa 3 μm in Dokument D45 (Seite 152, erster vollständiger Absatz)).
22. In den Beispielen des Patents wurde die genaue Größe der verwendeten Partikel nicht angegeben. Auch bei den im Dokument D48 beschriebenen Assays fehlen entsprechende Angaben. In der Erklärung von Dr. Thomas Wissel (Dokument D52), mit der die Beschwerdeführerin I Versuchsergebnisse vorlegte, die die Wirksamkeit bestimmter Ablösereagenzien in dem Verfahren gemäß dem Streitpatent belegen sollen, wird eingeräumt, dass Partikel mit einem Durchmesser von etwa 4,5 bis 5,5 μm verwendet wurden, die also teilweise außerhalb des beanspruchten Bereichs lagen. Somit hat die Beschwerdeführerin I keinen Nachweis dafür vorgelegt, dass die Verwendung von Partikeln mit einem Durchmesser, der beliebig aus dem gesamten Bereich von 0,1 bis 5,0 μm ausgewählt wurde, mit einer überraschenden technischen Wirkung verbunden ist, auf deren Grundlage eine

erfinderische Tätigkeit zuerkannt hätte werden können. Die einzige mögliche Schlussfolgerung lautet, dass die Wahl dieses Bereichs willkürlich erfolgte und nicht mit einem besonderen Beitrag zum Stand der Technik verbunden war.

23. Folglich beruht der Anspruch 1 im Hinblick auf das Dokument D1 in Kombination mit Dokument D47 nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Der Hilfsantrag 3 ist daher zurückzuweisen.

Hilfsantrag 4 (erfinderische Tätigkeit, Artikel 56 EPÜ)

24. Anspruch 1 des Hilfsantrags 4 unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hilfsantrags 3 insofern, als die chemilumineszente Markierung aus einem Acridiniumderivat besteht (siehe XIII. oben).
25. Nachdem in den Assays, die im Patent wie auch im Bericht über die Versuchsreihen (Dokument D48) angeführt sind, ein Acridiniumderivat verwendet wurde, gelten die unter Punkt 22 oben vorgenommenen Bemerkungen auch für den vorliegenden Anspruch 1 und führen zu der Feststellung, dass nicht nachgewiesen wurde, dass die Verwendung magnetisch anziehbarer Partikel mit einer Größe zwischen 0,1 und 5,0 μm in Kombination mit einem Acridiniumderivat als chemilumineszente Markierung mit irgendeiner unerwarteten technischen Wirkung verbunden ist.
26. Folglich beruht der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Der Hilfsantrag 4 ist daher ebenfalls zurückzuweisen.

27. Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass der Kammer kein Anspruchssatz vorliegt, auf dessen Grundlage das Patent aufrechterhalten werden kann.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird widerrufen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

A. Wolinski

M. R. Vega Laso