

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) Veröffentlichung im AB1.
- (B) An Vorsitzende und Mitglieder
- (C) An Vorsitzende
- (D) Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 3. März 2010**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1614/06 - 3.3.04

Anmeldenummer: 97918834.9

Veröffentlichungsnummer: 0927195

IPC: C07K 14/76

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen
Arzneimittels

Patentinhaber:

Baxter Aktiengesellschaft

Einsprechender:

Probitas Pharma, S.A.

Stichwort:

Plasmaprotein-haltiges Arzneimittel/BAXTER

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56

Relevante Rechtsnormen (EPÜ 1973):

-

Schlagwort:

"Neuheit, erfinderische Tätigkeit (ja)"

"Unzulässigkeit des Einspruchsgrunds unter Artikel 100(b) EPÜ"

Zitierte Entscheidungen:

G 0002/88, G 0006/88, T 0464/94, T 0215/01

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 1614/06 - 3.3.04

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.04
vom 3. März 2010

Beschwerdeführerin:
(Patentinhaberin)

Baxter Aktiengesellschaft
Industriestraße 67
A-1221 Wien (AT)

Vertreter:

Alge, Daniel
Sonn & Partner Patentanwälte
Riemergasse 14
A-1010 Wien (AT)

Beschwerdegegnerin:
(Einsprechende)

Probitas Pharma, S.A.
c/De la Marina, 16-18, Torre Mapfre, planta
26
E-08005 Barcelona (ES)

Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey
Stockmair & Schwanhäusser
Anwaltssozietät
Leopoldstraße 4
D-80802 München (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 30. August 2006 zur Post gegeben wurde und mit der das europäische Patent Nr. 0927195 aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ 1973 widerrufen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: R. Gramaglia
Mitglieder: B. Claes
C. Rennie-Smith

Sachverhalt und Anträge

I. Die Beschwerde der Patentinhaberin (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung, das europäische Patent Nr. 0 927 195 mit der Bezeichnung "Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels", das der europäischen Patentanmeldung Nr. 97918834.9 entspricht, die als WO 98/12225 veröffentlicht wurde, zu widerrufen.

II. Anspruch 1 des Streitpatents lautete:

"1. Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im Wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist und auch bei Lagerung in metallhaltigen Behältern keine Metalle aufnimmt, aus Zitratplasma oder einer zitrat-hältigen (sic) Plasmafraktion, welches Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen,
- Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und
- Fertigstellen des Arzneimittels."

Ansprüche 2 bis 12 des erteilten Patents betreffen bevorzugte Ausführungsformen und sind von Anspruch 1 abhängig.

III. Für diese Entscheidung sind die folgenden
Entgegenhaltungen relevant:

(D1) EP-A-0 787 498

(D3) EP-A-0 696 595

(D4) EP-B-0 484 464.

IV. Der gegen das Patent eingelegte Einspruch wurde auf die
in Artikel 100 a) EPÜ in Verbindung mit Artikel 54
und 56 EPÜ und Artikel b) EPÜ genannten Einspruchsgründe
gestützt. Die Einspruchsabteilung entschied, dass der
Gegenstand von Anspruch 1 des erteilten Patents
gegenüber der Entgegnhaltung (D3) nicht neu sei. In
einer Bemerkung in Punkt 14 der Entscheidung stellte die
Einspruchsabteilung außerdem fest, dass das Streitpatent
die Erfordernisse von Artikel 83 EPÜ erfülle.

V. Mit der Beschwerdebegründung beantragte die
Beschwerdeführerin, das Patent in unveränderter Form
aufrechtzuerhalten (Patent wie erteilt), oder hilfsweise,
das Patent in geänderter Form mit den Ansprüchen eines
1. oder 2. Hilfsantrags aufrechtzuerhalten.

VI. In ihrer Beschwerdeerwiderung argumentierte die
Beschwerdegegnerin, dass der Gegenstand von Anspruch 1
des erteilten Patents nicht neu gegenüber der
Entgegnhaltung (D3) und nicht erfinderisch sei. Die
Beschwerdegegnerin äußerte sich in ihrer
Beschwerdeerwiderung nicht zur Frage der ausreichenden
Offenbarung (Artikel 100 b) EPÜ).

VII. Nachdem die Kammer die Beteiligten zur mündlichen Verhandlung geladen hatte, reichte die Beschwerdeführerin einen weiteren 3. Hilfsantrag ein.

VIII. Die mündliche Verhandlung fand am 3. März 2010 statt.

IX. Die Argumente der Beschwerdeführerin bezüglich Anspruch 1 des Streitpatents können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- Die Entgegenhaltung (D3) betreffe ein Verfahren zur Herstellung von therapeutisch einsetzbaren Plasmaprotein-Lösungen, wobei Natriumcaprylat als "Partitioning Agent" eingesetzt werde, um Albumin von anderen Proteinen und Verunreinigungen abzutrennen. Unter "Verunreinigungen" bzw. "abzutrennenden Komponenten" würden vor allem unerwünschte Globuline und Verunreinigungen verstanden, die im Zuge des Herstellungsprozesses anfielen, u. a. Aluminium.
- Bei dem beschriebenen Verfahren sei es nicht zwingend, von einer Zitrat-haltigen Plasmafraktion oder von Zitratplasma auszugehen, und das Verfahren habe weder die Abtrennung von Zitrat noch die Vermeidung von Zitrationen zum Ziel. Sollte im Zuge des Verfahrens tatsächlich Zitrat-haltiges Ausgangsmaterial verwendet werden, so geschehe dies allerhöchstens ungewollt bzw. zufällig.
- Es sei von der Beschwerdegegnerin anerkannt worden, dass in der Entgegenhaltung (D3) auf Seite 4, Zeilen 58 bis 59, nicht explizit ein Diafiltrationsschritt

vorbeschrieben sei, bei welchem Zitrat in einer Plasmaprotein-haltigen Lösung gegen Caprylat unter nicht-präzipitierenden Bedingungen ausgetauscht werde.

- Eine mangelnde Neuheit könne daher nur unter Annahme einer impliziten Offenbarung begründet werden. Gemäß etablierter Entscheidungspraxis der Beschwerdekammern müsse dafür ein besonders hoher Beweisstandard angewendet werden, nämlich der der zweifelsfreien Erkenntnis. Hierbei sei eine bloße Behauptung selbstverständlich nicht geeignet, eine zweifelsfreie Erkenntnis zu begründen. Die Beschwerdegegnerin habe keinerlei Beweise vorgelegt, dass bei dem beschriebenen Verfahren und insbesondere beim Diafiltrationsschritt, Zitrat überhaupt vorhanden gewesen sei.

- Wenn bei dem beschriebenen Verfahren überhaupt anfänglich Zitrat vorhanden gewesen wäre, wäre es spätestens bei dem beschriebenen DAEA-Sephadex-Filtrationsschritt herausfiltriert worden.

- Selbst unter der Annahme, dass auf Seite 4, Zeilen 58 bis 59, der Entgegenhaltung (D3) tatsächlich ein Austauschschritt von Zitrat gegen Caprylat unter nicht präzipitierenden Bedingungen vorbeschrieben sei, wäre dieser Umstand nicht neuheitsschädlich für die vorliegende Erfindung, da dieser Schritt in der Entgegenhaltung (D3) nicht durchgeführt worden sei, um Zitrationen zu entfernen, und schon gar nicht, um eine Zunahme von Aluminiumionen während der Lagerung zu vermeiden. Hier wäre dann ein an sich bekannter Verfahrensschritt für einen völlig anderen Zweck verwendet worden, nämlich anstelle der Entfernung von

Metallkontaminationen, Ethanol und Salzen, gemäß der Entgegenhaltung (D3), zum Austausch von Zitrationen, gemäß der vorliegenden Erfindung. Dieser unterschiedliche Verwendungszweck stelle eine völlig neue technische Lehre dar, die eine neue technische Wirkung ermögliche. Dieser Zweck sei daher als funktionelles technisches Merkmal im Sinne der Entscheidungen G 2/88 und G 6/88 zu verstehen. Nachdem dieses technische Merkmal nicht der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt worden sei und schon gar nicht in der Entgegenhaltung (D3) offenbart werde, müsse die vorliegende Erfindung selbst dann als neu anerkannt werden, wenn in der Entgegenhaltung (D3) implizit bereits Zitrationen gegen Caprylationen ausgetauscht worden seien und somit möglicherweise dieser Austausch inhärent aufgetreten sei.

- Die vorliegende Erfindung sei daher neu gegenüber der Entgegenhaltung (D3).

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

- Das Ziel der vorliegenden Erfindung sei die Entfernung von Zitrationen, weil sich diese als hauptverantwortlich dafür herausgestellt hätten, dass die Aluminiumionenkonzentration während der Lagerung von Albumin-Präparaten zunehme. Dabei würden diese Zitrationen erfindungsgemäß nicht "nur" entfernt, sondern auch durch andere Anionen ersetzt, insbesondere durch wasserlösliche Mono- oder Dicarboxylate bzw. deren Säuren. Weder die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabenstellung, zur Vermeidung einer Aluminium-Zunahme während der Lagerung die Zitrationen zu

eliminieren, noch die Lösung dieser Aufgabe, einen Anionenaustauschschritt von Zitrat gegen z. B. Caprylat vorzusehen, werde im Stand der Technik erwähnt oder angeregt.

- In der Entgegenhaltung (D4), die den nächstliegenden Stand der Technik darstelle, handle es sich um einen reinen Kationenaustauschschritt, der am Albumin vorgenommen werde, wobei Aluminiumionen gegen Natriumionen direkt ausgetauscht und entfernt würden. Die an das Albuminmolekül gebundenen Aluminiumionen würden zunächst in einen Austauschschritt gegen einwertige Metallionen ausgetauscht. Dann würden die Aluminiumionen, die jetzt nicht mehr an das Protein gebunden, sondern frei in Lösung seien, in einem anschließenden Schritt vom Albumin abgetrennt. Zitrationen würden in der Entgegenhaltung weder erwähnt noch als relevant für die dort gestellte Aufgabe erachtet. Es seien für den Fachmann aus der Entgegenhaltung (D4) keinerlei Anregungen ableitbar, anstelle des zentralen Kationenaustauschschrittes auf einmal das Anion Zitrat zum Zielobjekt werden zu lassen. Wenn überhaupt, würde der Fachmann auf Basis der Lehre der Entgegenhaltung (D4) nach Verfahren suchen, die das Loslösen der Aluminiumionen von Albumin erleichtern oder effizienter gestalten.
- Eine Kombination mit der Entgegenhaltung (D3) würde vom Fachmann ausgehend von der Entgegenhaltung (D4) erst recht nicht in Erwägung gezogen werden, weil hier überhaupt keine Lehre in Richtung der vorliegenden Erfindung erfolge. Im Gegenteil werde in der Entgegenhaltung (D3) Caprylat als "Partitioning Agent" verwendet, um Albumin von "manufacturing

debris" abzutrennen und Albumin herzustellen, das im Wesentlichen frei von Aluminium sei. Die Entgegenhaltung (D4) könne daher die vorliegende Erfindung nicht nahelegen, schon gar nicht in Kombination mit der Entgegenhaltung (D3).

- Die Interpretation der Einspruchsabteilung, wonach die vorliegende Erfindung lediglich die Aufklärung eines Reaktionsmechanismus darstelle, sei völlig verfehlt, da die vorliegende Erfindung auf einer völlig anderen Erkenntnis aufbaue als die der Entgegenhaltungen (D3) und (D4).

Antrag der Beschwerdeführerin, in der mündlichen Verhandlung keine Debatte über die Erfordernisse des Artikels 100b) EPÜ zuzulassen

- Die Kammer solle zu einem so späten Zeitpunkt wie dem Ende der mündlichen Verhandlung keine Debatte über den Einspruchsgrund nach Artikel 100 b) EPÜ mehr zulassen. Die Beschwerdegegnerin habe in ihrer Beschwerdeerwiderung nichts zu diesem Grund vorgebracht.

X. Die Argumente der Beschwerdegegnerin bezüglich Anspruch 1 des Streitpatents können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- Die Entgegenhaltung (D3) beschreibe auf Seite 4, Zeilen 58 bis 59, einen Diafiltrationsschritt einer Albumin-haltigen Lösung gegen einen Natriumcaprylat-Puffer unter mindestens siebenfachem Volumenaustausch

zur Entfernung von Metall-Kontaminanten, Ethanol und Salzen. Natriumcaprylat sei ein Monocarboxylat und Zitrat ein Salz. Sowohl Zitrat als auch Caprylat seien in deprotonisierter Form negativ geladen. Einfache elektrostatische Überlegungen genüchten für die Feststellung, dass während der Diafiltration automatisch ein Austausch des einen mit dem anderen stattfindet.

- Dass das Wort "Austausch" aus Anspruch 1 nicht ausdrücklich auf Seite 4, Zeilen 58 bis 59, der Entgegenhaltung (D3) verwendet werde, sei unerheblich für die Tatsache, dass der Austausch implizit offenbart werde. Das Konzept des Salz- oder Pufferaustausches sei ein grundlegender Aspekt der Diafiltration.
- Die parallele Offenbarung von Natriumcaprylat als Abtrennmittel ("partitioning agent") und als Mittel zur Verwendung bei der Diafiltration negiere nicht die Offenbarung von Natriumcaprylat als Lösungsprodukt im Diafiltrationspuffer. Im Kontext der Diafiltration als Verfahren zum Pufferaustausch in einer biologischen Probe sei klar, dass (D3) einen Austausch von Zitrat gegen Caprylat (d. h. ein Monocarboxylat) offenbare.
- Aus der Entgegenhaltung (D3) sei klar, dass Zitrat in der Albumin-haltigen Lösung, die dem in Beispiel I von (D3) offenbarten Verfahren unterzogen werde, und auch während des Diafiltrationsschrittes vorhanden sei. Das Streitpatent selber (siehe Absatz [0014]) beschreibe, dass bei der Entnahme von Plasma fast ausnahmslos Zitrat zugegeben werde. Dies gehe auch

aus der Entgegenhaltung (D1) auf Seite 3, Zeilen 17 und 18, hervor. Weiterhin gehe aus der Tabelle auf Seite 5 der Entgegenhaltung (D3) hervor, dass von dem ursprünglich vorhandenen Zitrat nach der Diafiltration kein detektierbares Zitrat mehr vorhanden sei (< 5 ppm). Von allen in der Tabelle angegebenen Chemikalien handle es sich nur bei Zitrat und Caprylat um Anionen, was bedeute, dass der Diafiltrationsschritt nur den Austausch von Zitrat gegen Caprylat zur Folge haben könne. Nach der Diafiltration enthalte die Albumin-haltige Lösung denn auch $0,086$ M Caprylat, aber weniger als 5 ppm Zitrat, d. h. nach der Diafiltration sei viel mehr Caprylat in Lösung enthalten als Zitrat. Aus welchem anderen Grund hätten die Verfasser der Entgegenhaltung (D3) die abschließende Zitratkonzentration nach der Diafiltration denn wohl gemessen, als sich zu vergewissern, dass das vorher vorhandene Zitrat auf ein akzeptables Niveau zurückgegangen sei? Offenkundig sei ihnen bewusst gewesen, dass ursprünglich Zitrat vorhanden gewesen sei.

- Bei der Neuheitsprüfung sei es korrekt, den Wirkungsmechanismus, der dem beanspruchten Verfahren zugrunde liege, außer Acht zu lassen, solange die technischen Schritte im Stand der Technik und im fraglichen Anspruch dieselben seien. Warum ein Verfahren zur Herstellung eines Erzeugnisses durchgeführt werde, sei nämlich völlig unerheblich für die Bewertung der Neuheit dieses Herstellungsverfahrens. Anspruch 1 umfasse keinen Zweck, der nicht in der Entgegenhaltung (D3) offenbart sei.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

- Ziel der Erfindung des angefochtenen Patents sei nicht die Entfernung oder Reduktion von Zitrat, sondern die Vermeidung bzw. Reduktion von unerwünschten Metallen in Plasmaprotein-haltigen Arzneimitteln (siehe Absatz [0010] des Patents). Die Behandlung des Zitrats mittels eines Ionenaustauschverfahrens sei das Mittel, mit dem dieses Ziel erreicht werde.

- Die maßgebliche Frage bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit laute, ob ausgehend von der Lehre des nächstliegenden Stands der Technik die im fraglichen Anspruch angegebene technische Wirkung tatsächlich erzielt werde. Die Frage, warum diese technische Wirkung erzielt werde, sei bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit von untergeordneter Bedeutung, denn sonst wäre es, wie erwähnt, möglich, aus der simplen Erkenntnis eines zugrunde liegenden natürlichen Phänomens, d. h. aus einer Entdeckung, eine erfinderische Tätigkeit abzuleiten. Zur selben Schlussfolgerung sei die Kammer in der Entscheidung T 215/01 gelangt.

- Die Ziele des angefochtenen Patents und der Entgegenhaltungen (D4) und (D3) seien dieselben, nämlich die (dauerhafte) Reduzierung von Metallkonzentrationen in proteinhaltigen Lösungen ((D3), Seite 3, Zeile 10, und (D4), Seite 2, Zeilen 29 bis 31). In jedem Fall werde ein Austauschschritt ausgeführt. Im Streitpatent handle es sich darum, Zitrat gegen Mono- oder Dicarboxylat auszutauschen.

In der Entgegenhaltung (D4) gehe es darum, mehrwertige Metallionen durch einwertige Ionen zu ersetzen, während in der Entgegenhaltung (D3) Zitrat durch Caprylat ersetzt werde. Das Ziel werde automatisch erreicht, indem man der Lehre der Entgegenhaltung (D4) (Ausführen eines Austauschschrittes) in Kombination mit der Entgegenhaltung (D3) (Verwendung von Natriumcaprylat für diesen Schritt) folge. Ob der Fachmann den Wirkungsmechanismus verstehe, der diesem Verfahren zugrunde liege, sei unerheblich.

- Der Fachmann kombiniere daher die Lehre der Entgegenhaltung (D4) mit der Lehre der Entgegenhaltung (D3), was den Anspruchsgegenstand naheliegend mache.

Antrag der Beschwerdeführerin, in der mündlichen Verhandlung keine Debatte über die Erfordernisse des Artikels 100 b) EPÜ zuzulassen

- Das Patent entspreche nicht den Erfordernissen des Artikels 100 b) EPÜ.
- Der Einspruchsgrund nach Artikel 100 b) EPÜ sei bereits in der Einspruchsschrift vorgebracht worden und falle somit in den rechtlichen Rahmen des Verfahrens. Die Entscheidung der Einspruchsabteilung, das Patent zu widerrufen, sei zugunsten der Beschwerdegegnerin ausgefallen. Es sei nicht notwendig gewesen, die Beteiligten zum Einspruchsgrund nach Artikel 100 b) EPÜ anzuhören. Deshalb habe es Anlass Grund gegeben, das Vorbringen

betreffend die ausreichende Offenbarung in der Beschwerdeerwiderung zu wiederholen.

- In Anbetracht der Entscheidung der Kammer, dass Anspruch 1 des Patents den Erfordernissen des Artikels 100 a) EPÜ entspreche, sollte auch der Einspruchsgrund nach Artikel 100 c) EPÜ in der mündlichen Verhandlung geprüft werden.

XI. Die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des europäischen Patents in unveränderter Form oder hilfsweise mit den Ansprüchen des 1., 2. oder 3. Hilfsantrags.

Die Beschwerdegegnerin (Einsprechende) beantragte die Zurückweisung der Beschwerde.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- 2. Maßgeblich für die Frage der Neuheit ist im vorliegenden Fall, ob die Entgegenhaltung (D3) die in Anspruch 1 des Streitpatents definierte Erfindung neuheitsschädlich vorwegnimmt.
- 3. Sowohl das Ausgangsprodukt, nämlich "aus Zitratplasma oder einer zitrathältigen (sic) Plasmafraktion", als auch der Verfahrensschritt "Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer

Plasmaprotein-haltigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht präzipitierenden Bedingungen", sind wesentliche Merkmale des in Anspruch 1 definierten Verfahrens zur Herstellung eines Plasmaprotein-haltigen Arzneimittels.

4. Die Entgegenhaltung (D3) beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von stabilisiertem und im Wesentlichen monomerischen aluminiumfreien Albumin unter Anwendung von Natriumcaprylat als Abtrennmittel. Das Verfahren zur Herstellung von Albumin wird im Wesentlichen in Beispiel I beschrieben und in Beispiel II in größerem Maßstab gezeigt. In Beispiel I wird in einem ersten Schritt die Herstellung eines Cohn-Fraktion-IV-1-Effluens aus Plasma durch weitgehend standardmäßige Cohn-Fraktionierungsschritte beschrieben (siehe Seite 4, Zeilen 16 bis 31). Diesem auf herkömmliche Weise erzeugten Effluens wird Natriumcaprylat hinzugefügt, das die α - und β -Globuline durch Benetzen unlöslich macht bzw. das Albumin von diesen unerwünschten Proteinen abtrennt und die mechanische Absonderung des Albumins ermöglicht (siehe Seite 4, Zeilen 35 bis 37). Nach einer Wärmebehandlung und pH-Anpassung wird die mit Caprylat behandelte Lösung zentrifugiert, über Deae Sephadex filtriert und ihr pH-Wert neutralisiert (siehe Seite 4, Zeilen 38 to 49). Es heißt dann weiter: "*The Deae-Sephadex clarified filtrate is then ultrafiltered with Rhomicon-type ultrafilters, and diafiltered against at least seven volume exchanges of sodium caprylate diafiltration buffer to remove metal contaminants, ethanol and salts.*" (Seite 4, Zeilen 58 und 59). Nach diesem Schritt wird das Albumin mittels herkömmlicher Techniken ultrafiltriert, um die gewünschte endgültige

Konzentration des Albumins zum Abfüllen in Behälter zu erreichen (Seite 5, Zeilen 5 bis 9).

5. Die Einspruchsabteilung hat ihre Entscheidung, dass Anspruch 1 des Streitpatentes nicht neu gegenüber der Entgegenhaltung (D3) sei, damit begründet, dass der in der Entgegenhaltung (D3) auf Seite 4, Zeilen 58 bis 59, beschriebene Diafiltrationsschritt der Albumin-haltigen Cohn-Fraktion gegen Natriumcaprylat zum Zwecke der Entfernung von Metall-Kontaminanten identisch sei mit dem in Anspruch 1 beschriebenen ersten Diafiltrationsschritt. Auch wenn das Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle gegen wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure nicht explizit in der Entgegenhaltung (D3) erwähnt werde, sei das Austauschen des Zitrats nur eine Erklärung des zugrunde liegenden Mechanismus. Außerdem werde in der Entgegenhaltung (D3) wie im Streitpatent der Aluminium- und Zitratgehalt bestimmt (Tabelle, Seite 5).

6. In der Rechtsprechung der Beschwerdekammern wird einheitlich die Auffassung vertreten, dass, um auf fehlende Neuheit erkennen zu können, festgestellt werden muss, dass sich der Gegenstand der Erfindung klar, eindeutig und unmittelbar aus dem Stand der Technik ergibt und dass alle und nicht nur die wesentlichen Merkmale aus dem Stand der Technik bekannt sein müssen. Dabei ist der Maßstab für den Offenbarungsgehalt, was vom Durchschnittsfachmann auf dem entsprechenden Fachgebiet an Kenntnissen und Verständnis erwartet werden kann und darf. Die Kammer stellt aber fest, dass keines der beiden in Punkt 3 genannten Merkmale sich

eindeutig und unmittelbar aus der Entgegenhaltung (D3) ergibt.

7. Die Beschwerdegegnerin behauptete jedoch, aus der Entgegenhaltung (D3) sei klar, dass Zitrat in der Albumin-haltigen Lösung, die dem in Beispiel I offenbarten Verfahren unterzogen werde, und auch während des offenbarten Diafiltrationsschrittes vorhanden sei. Sie begründete diese Behauptung damit, dass das Streitpatent, in Absatz [0014] beschreibe, dass bei der Entnahme vom Plasma fast ausnahmslos Zitrat zugegeben werde, was auch aus der Entgegenhaltung (D1) hervorgehe, wo es auf Seite 3, Zeilen 17 und 18, heiÙe: "*Fresh or recovered human plasma from which therapeutic albumin is prepared contains an anticoagulant solution in the formula of which the citrate ion is always present.*" Weiterhin gehe aus der Tabelle auf Seite 5 der Entgegenhaltung (D3) hervor, dass von dem ursprünglich vorhandenen Zitrat nach der Diafiltration kein detektierbares Zitrat mehr vorhanden sei. Die Beschwerdegegnerin beendete ihr Vorbringen mit der rhetorischen Frage, aus welchem anderen Grund die Verfasser der Entgegenhaltung (D3) die abschließende Zitratkonzentration nach der Diafiltration denn wohl gemessen hätten, als sich zu vergewissern, dass das vorher vorhandene Zitrat auf ein akzeptables Niveau zurückgegangen sei, denn offenkundig sei ihnen bewusst gewesen, dass ursprünglich Zitrat vorhanden gewesen sei.

8. Nach Auffassung der Kammer ist es nicht gerechtfertigt, bei der Beurteilung der Neuheitsschädlichkeit einer Entgegenhaltung Wahrscheinlichkeitsüberlegungen anzustellen. Wenn ein Patent wegen mangelnder Neuheit widerrufen werden soll, muss sich die entscheidende

Instanz nach Würdigung aller im Verfahren vorgebrachten Argumente und Tatsachen sicher sein, dass diese einen Widerruf des Patents rechtfertigen (siehe z. B. Entscheidung T 464/94 vom 21. Mai 1997).

9. Im vorliegenden Fall kommt die Kammer zu dem Schluss, dass aus der Entgegenhaltung (D3) nicht eindeutig hervorgeht, dass die beschriebenen Verfahren tatsächlich von Zitratplasma oder einer zitrathaltigen Plasmafraktion als Ausgangsprodukt ausgehen und deswegen überhaupt ein mögliches Austausch des Zitrats gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat betreffen. Die Entgegenhaltung (D3) ist somit für den Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents nicht als neuheitsschädlich zu betrachten.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

10. Bei der Beurteilung, ob eine beanspruchte Erfindung die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ erfüllt, gehen die Beschwerdekammern nach dem "Aufgabe-Lösungs-Ansatz" vor, bei dem in einem ersten Schritt der nächstliegende Stand der Technik zu ermitteln ist. Nach der ständigen Rechtsprechung der Beschwerdekammern ist der nächstliegende Stand der Technik eine Lehre in einem Dokument, das einen Gegenstand offenbart, der zum gleichen Zweck oder mit demselben Ziel entwickelt wurde wie die beanspruchte Erfindung und die wichtigsten technischen Merkmale mit ihr gemein hat, und die wenigsten strukturellen Änderungen erfordert, um zu der beanspruchten Erfindung zu gelangen.
11. Die Kammer stimmt mit der Beschwerdegegnerin darin überein, dass das generelle Ziel der in den

Entgegenhaltungen (D3) und (D4) offenbarten Verfahren und des Verfahrens der beanspruchten Erfindung (siehe Absatz [0010]) primär das Zurverfügungstellen von Verfahren zur Vermeidung oder Reduktion von unerwünschten Metallen in Plasmaprotein-haltigen Arzneimitteln (Albuminpräparaten) ist, bei denen die unerwünschten Metalle (insbesondere Aluminium) im Laufe des Herstellungsverfahrens entfernt werden. Dieses primäre Ziel fällt noch in den Rahmen der an sich bekannten Anstrengungen, die im Stand der Technik unternommen wurden, um den Aluminiumgehalt in Albumin-Präparaten niedrig zu halten (siehe Streitpatent, Absätze [0005] bis [0007]).

12. Wie aus dem Wortlaut von Anspruch 1 zu entnehmen ist, verfolgt die beanspruchte Erfindung aber das weitere Ziel, Plasmaprotein-haltige Arzneimittel herzustellen, die auch bei Lagerung in metallhaltigen Behältern keine Metalle aufnehmen. Somit betrachtet die Kammer im Lichte der vorgenannten Grundsätze zur Bestimmung des nächstliegenden Stands der Technik die im Stand der Technik beschriebenen Verfahren zur Vermeidung oder Reduktion von unerwünschten Metallen in Plasmaprotein-haltigen Arzneimitteln im Allgemeinen als nächstliegenden Stand der Technik.

13. Die zu lösende Aufgabe lautete damit, ähnlich wie im Streitpatent in [0010] beschrieben, ein Herstellungsverfahren für Plasmaprotein-haltige Arzneimittel zu Verfügung zu stellen, wobei unerwünschte Metalle im Laufe des Herstellungsverfahrens entfernt werden und eine Kontamination der fertigen Präparate mit solchen Metallen bei der Lagerung in metallhaltigen Behältern verhindert oder reduziert wird.

14. Das Problem wird erfindungsgemäß gelöst, indem das Herstellungsverfahren einen Schritt umfasst, der das Austauschen von Zitrat in einer Plasmaprotein-haltigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht präzipitierenden Bedingungen beinhaltet. Die Kammer hat keine Bedenken, dass die beanspruchte Erfindung dieses Problem löst, und dies wurde von der Beschwerdegegnerin auch nicht bestritten.
15. Es bleibt somit zu untersuchen, ob der Stand der Technik dem Fachmann Anregungen bot, im Hinblick auf die zu lösende Aufgabe ein Verfahren gemäß Anspruch 1 des Streitpatents, insbesondere die Vermeidung von Zitrat, in Betracht zu ziehen.
16. Die Kammer stellt fest, dass keines der angeführten Dokumente dem Fachmann nahelegt, dass eine Vermeidung von Zitrat und dessen Austausch in einer Plasmaprotein-haltigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure die Aufnahme von unerwünschten Metallen vermeiden kann, wenn die Lösung in metallhaltigen Behältern aufbewahrt wird.
17. Die Kammer ist sich mit der Beschwerdegegnerin einig, dass die Entgegenhaltung (D3) auch ein Verfahren beschreibt, bei dem im Wesentlichen aluminiumfreie Albuminpräparate hergestellt werden, die im Ergebnis auch im Wesentlichen frei von Zitrat sind (siehe Tabelle auf Seite 5). Die Kammer stellt aber fest - und gibt darin der Beschwerdeführerin recht -, dass das in der Entgegenhaltung (D3) beschriebene Herstellungsverfahren

im Gegensatz zur beanspruchten Erfindung kein Austausch des möglicherweise vorhandenen Zitrats gegen Caprylat beschreibt. Das in der Entgegenhaltung (D3) beschriebene Verfahren (siehe auch Punkt 4, *supra*) umfasst vor dem ebenfalls beschriebenen Schritt der Caprylatdiafiltration einen DEAE-Sephadex-Chromatographie-Schritt, nachdem vorher Caprylat dem Cohn-Fraction-IV-1-Effluens zugegeben wurde (siehe Seite 4, Zeilen 35 bis 49). Erst in einem weiteren Verfahrensschritt wird dieses DEAE-Sephadex-Filtrat dann gegen Caprylat weiter diafiltriert (Seite 4, Zeile 58, bis Seite 5, Zeile 4). Die Kammer ist der Auffassung - und dies wurde auch nicht von der Beschwerdeführerin bestritten -, dass es bei der in der Entgegenhaltung (3) beschriebenen Vorgehensweise schon bei der DEAE-Sephadex-Filtration zu einer Zitratabtrennung kommen würde, wenn Zitrat denn überhaupt vorhanden gewesen wäre, und es deswegen während des Schritts der Caprylatdiafiltration nicht zu einem Austausch des Zitrats in einer Plasmaprotein-haltigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine Mono- oder Dicarbonsäure (Caprylat), wie in Anspruch 1 gefordert, kommen konnte. Die Entgegenhaltung (D3) kann daher das in Anspruch 1 beanspruchte Verfahren nicht nahelegen.

18. Der Gegenstand des Anspruchs 1 und somit auch der von diesen Anspruch abhängigen Ansprüche beruht also auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt die Voraussetzungen des Artikels 56 EPÜ.

Antrag der Beschwerdeführerin, in der mündlichen Verhandlung keine Debatte über die Erfordernisse des Artikels 100 b) EPÜ zuzulassen

19. Am Ende der mündlichen Verhandlung vor der Kammer brachte die Beschwerdegegnerin Argumente hinsichtlich des Einspruchsgrunds nach Artikel 100 b) EPÜ vor. Die Beschwerdeführerin beantragte, dass die Kammer in einem so späten Verfahrensstadium eine Debatte über diesen Einspruchsgrund nicht mehr zulassen sollte, da die Beschwerdegegnerin in ihrer Beschwerdeerwiderung nichts zu diesem Grund vorgebracht habe. Die Beschwerdegegnerin argumentierte, dieser Einspruchsgrund sei bereits in der Einspruchsschrift vorgebracht worden und falle somit in den rechtlichen Rahmen des Verfahrens. Da die Entscheidung der Einspruchsabteilung, das Patent zu widerrufen, zugunsten der Beschwerdegegnerin ausgefallen sei, habe es keinen Anlass gegeben, das Vorbringen betreffend die ausreichende Offenbarung in der Beschwerdeerwiderung zu wiederholen.

20. Die Kammer stellt fest, dass der Einspruchsgrund nach Artikel 100 b) EPÜ in der angefochtenen Entscheidung insoweit erörtert wurde (siehe oben Absatz IV), als dort entschieden wurde, dass das Streitpatent die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ erfüllte (siehe die angefochtene Entscheidung, Seite 8). Die Kammer kommt deshalb im Gegensatz zur Beschwerdegegnerin zu dem Schluss, dass die Entscheidung der Einspruchsabteilung zumindest in dieser Hinsicht nicht zugunsten der Beschwerdegegnerin ausgefallen war.

21. Artikel 12 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern (VOBK) besagt: "Die

Beschwerdebegründung und die Erwiderung müssen den vollständigen Sachvortrag eines Beteiligten enthalten. Sie müssen deutlich und knapp angeben, aus welchen Gründen beantragt wird, die angefochtene Entscheidung aufzuheben, abzuändern oder zu bestätigen, und sollen ausdrücklich und spezifisch alle Tatsachen, Argumente und Beweismittel anführen."

22. Im gesamten Beschwerdeverfahren wurde dieser Einspruchsgrund erstmals am Ende der mündlichen Verhandlung vor der Kammer vorgebracht. Bis zu diesem Zeitpunkt mussten die Kammer und die Beschwerdeführerin also davon ausgehen, dass dieser Einspruchsgrund von der Beschwerdegegnerin nicht weiter geltend gemacht würde.
23. Artikel 13 (1) VOBK stellt es in das Ermessen der Kammer, Änderungen des Vorbringens eines Beteiligten nach Einreichung seiner Beschwerdebegründung oder Erwiderung zuzulassen und zu berücksichtigen. Da der Grund nach Artikel 100 b) EPÜ erst so spät vorgebracht wurde, hat die Kammer entschieden, ihr Ermessen nach Artikel 13 (1) VOBK auszuüben und diesen Einspruchsgrund nicht zum Verfahren zuzulassen. Die Kammer ist auch der Auffassung, dass eine so späte Zulassung eines solchen Grundes der fairen Durchführung der mündlichen Verhandlung (Art. 15 (4) VOBK) zuwiderlaufen würde.
24. Aufgrund dieser Überlegungen gelangt die Kammer zu dem Schluss, dass das Patent den Erfordernissen des EPÜ entspricht.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird in unveränderter Form aufrechterhalten.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

P. Cremona

R. Gramaglia