

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 24. Juli 2008**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0293/07 - 3.3.04
Anmeldenummer: 99966958.3
Veröffentlichungsnummer: 1140139
IPC: A61K 38/18
Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Verwendung von Erythropoietin oder Erythropoietin-Derivaten
zur Behandlung von cerebralen Ischämien

Patentinhaber:

Ehrenreich, Hannelore, et al.

Einsprechende:

H. Lundbeck A/S (01)
Fischer, Heinrich (02)

Stichwort:

Cerebrale Ischämien/EHRENREICH et al.

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 80

Relevante Rechtsnormen (EPÜ 1973):

EPÜ Art. 54, 56, 83, 84, 123 (2) (3)

Schlagwort:

"Zulässigkeit der Änderungen, Änderungen durch einen
Einspruchsgrund veranlasst, Klarheit, ausreichende Offenbarung,
Neuheit, erfinderische Tätigkeit - (ja)"

Zitierte Entscheidungen:

T 0019/90, T 1137/97, T 0728/98, T 0792/00

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0293/07 - 3.3.04

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.04
vom 24. Juli 2008

Beschwerdeführer I: Ehrenreich, Hannelore et al.
(Patentinhaber) Valentinsbreite 21
D-37077 Göttingen (DE)

Vertreter: Gleiter, Hermann
Pfenning, Meinig & Partner GbR
Patent- und Rechtsanwälte
Thresienhöhe 13
D-80339 München (DE)

Beschwerdeführerin II: H. Lundbeck A/S
(Einsprechende 01) Ottilavej 9
DK-2500 Valby (DK)

Vertreterin: Engelhard, Elisabeth
Hoffmann, Eitle
Arabellastraße 4
D-81925 München (DE)

Beschwerdeführer III: Fischer, Heinrich
(Einsprechender 02) Maximilianstraße 54
D-80538 München (DE)

Vertreter: Ricker, Mathias
Wallinger Ricker Schlotter Foerstl
Patent- und Rechtsanwälte
Zweibrückenstraße 5-7
D-80331 München (DE)

Angefochtene Entscheidung: Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts über die Aufrechterhaltung des Europäischen Patents Nr. 1140139 in geändertem Umfang, zur Post gegeben am 28. Dezember 2006.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. Kinkeldey
Mitglieder: M. Wieser
D. S. Rogers

Sachverhalt und Anträge

I. Die Patentinhaber (Beschwerdeführer I), die Einsprechende 01 (Beschwerdeführerin II) und der Einsprechende 02 (Beschwerdeführer III) haben Beschwerde gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung eingelegt, gemäß der das Europäische Patent Nr. 1 140 139 (Priorität: 14. Dezember 1998; DE 19857609) in geändertem Umfang aufrecht erhalten werden könnte (Artikel 102 (3) EPÜ 1973).

II. Die Kammer teilte ihre vorläufige Meinung in einem Bescheid am 7. Februar 2008 mit.

In Abwesenheit des Beschwerdeführers III, der die Kammer in einem FAX (eingegangen am 23. Juli 2008) informierte, dass er nicht teilnehmen werde, fand die mündliche Verhandlung vor der Beschwerdekammer am 24. Juli 2008 statt.

III. Die Beschwerdeführer I beantragten, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent im Umfang der Ansprüche 1 bis 6 des Hauptantrages, eingereicht während der mündlichen Verhandlung, aufrechtzuerhalten.

Die Beschwerdeführerin II und der Beschwerdeführer III beantragten, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent zu widerrufen.

IV. Anspruch 1 des Hauptantrages, eingereicht während der mündlichen Verhandlung, lautet folgendermaßen:

"Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung eines peripher zu applizierenden Arzneimittels zur Behandlung von Schlaganfall beim Menschen."

Die Ansprüche 2 bis 5 beziehen sich auf bevorzugte Ausführungsformen der Verwendung gemäß Anspruch 1.

Anspruch 6 lautet:

"Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Erythropoietin ein natives oder rekombinantes menschliches oder tierisches Erythropoietin oder eine Variante hiervon verwendet wird."

V. In dieser Entscheidung werden folgende Entgegenhaltungen erwähnt:

- (2) JP 5-246 885-A
- (3) Übersetzung von (2) ins Englische
- (5) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd.95, April 1998, Seiten 4635 bis 4640
- (24) WO 00/61 164
- (26) Acta Neurochirurgica, Suppl. 51, 1990, Seiten 220 bis 222
- (33) Acta Neuropathologica, Bd.60, Nr.3-4, 1983, Seiten 207 bis 216

- (42) Can. J. Physiol. Pharmacol., Bd.73, 1995,
Seiten 1525 bis 1535

- (44) APMIS, Bd.101, 1993, Seiten 777 bis 783

- (52) Erklärung, Prof. Ryuzo Sasaki, 16. September 2007

- (53) Biochem. and Biophys. Res. Comm., Bd.253, 1998,
Seiten 26 bis 32

- (54) Erklärung, Ingeborg Krämer, 21. August 2007

- (55) Annals New York Academy of Sciences, 2005,
Seiten 257 bis 265

- (56) Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch,
Verlag de Gruyter, New York, 1998,
Seiten 732 bis 733

- (57) Principles of Neural Sciences, Verlag Elsevier,
New York, 1991, Seiten 1050 bis 1061

- (58) Stroke, Bd.29, 1998, Seiten 535 bis 542

- (59) Erklärung, Prof. Max Gassmann, 4. Mai 2007

- (60) Kidney Int., Bd.51, 1997, Seiten 416 bis 418

- (61) Experten-Meinung, Lars Torup, 23. April 2007

- (62) Experten-Meinung, Prof. Leist, 30. April 2007

- (63) Stroke, Bd.27, 1996, Seiten 2292 bis 2298

(64) *Stroke*, Bd.30, 1999, Seiten 2752 bis 2758

VI. Die Argumente der Beschwerdeführer I, sofern sie für die Entscheidung relevant sind, können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Änderungen in Anspruch 1 und 6 des Hauptantrages, die den Ansprüchen 1 und 7 des erteilten Patents entsprächen, wären durch den Einspruchsgrund nach Artikel 100 (a) EPÜ im Zusammenhang mit Artikel 54 EPÜ bedingt und genügten daher den Erfordernissen von Regel 80 EPÜ (Regel 57a EPÜ 1973).

Anspruch 6, der sich auf die erfindungsgemäße Verwendung von "Erythropoietin oder einer Variante hiervon" bezöge, wäre von Anspruch 1 abhängig, der sich auf die Verwendung von "Erythropoietin" bezöge. Der in Anspruch 6 verwendete Ausdruck "Erythropoietin oder eine Variante hiervon" wäre somit vom Ausdruck "Erythropoietin" in Anspruch 1 umfasst. Diese Interpretation stünde im Einklang mit dem Inhalt von Absatz [0019] der Beschreibung. Es läge daher keine Verletzung der Erfordernisse von Artikel 123 (3) EPÜ vor.

Der Ausdruck "Variante" wäre dem Fachmann geläufig und seine Bedeutung wäre klar entsprechend den Erfordernissen des Artikels 84 EPÜ.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 würde nicht in Entgegenhaltung (2) (bzw. in deren Übersetzung, Entgegenhaltung (3)) offenbart und wäre daher neu im Sinne von Artikel 54 EPÜ.

Das Patent würde die Eignung von humanem rekombinantem Erythropoietin (Epo) für die erfindungsgemäße Verwendung belegen. Keine der Einsprechenden hätte Beweismittel vorgelegt, die es glaubhaft machen würden, dass andere beanspruchte Formen von Epo nicht für die Verwendung gemäß Anspruch 1 geeignet wären. Die Erfindung wäre daher, wie von Artikel 83 EPÜ gefordert, so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ohne unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich ausführen könnte.

Da der gesamte Stand der Technik keine Therapie von Schlaganfall beim Menschen offenbarte, wäre der nächstliegende Stand der Technik in der Lehre der Entgegenhaltung (5) zu sehen. Diese befasste sich an Hand eines Tiermodells (Wüstenspringmäuse) mit der Rolle von endogenem Epo im Gehirn und stellte den Schutz von Neuronen vor ischämischer Schädigung fest. Dabei wäre die Epo-Gabe intraventrikulär durchgeführt worden und hätte bereits vor dem globale, diffuse cerebrale Ischämien erzeugenden Eingriff begonnen.

Aufgabe der Erfindung wäre es gewesen, zum ersten mal eine Therapie zur Behandlung von Schlaganfall beim Menschen zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe würde durch die Verwendung von Epo gemäß Anspruch 1 gelöst, der die Herstellung eines Arzneimittels zur peripheren Applikation bei Menschen, die bereits einen Schlaganfall erlitten hätten, offenbarte.

Es wäre zum Zeitpunkt der Erfindung weder offensichtlich gewesen, dass peripher verabreichtes Epo die Blut-Hirn-

Schranke von Schlaganfall-Patienten überhaupt überwinden könnte, noch dass dies in einem solchen Ausmaß erfolgte, dass eine therapeutische Wirkung im Gehirn nach einem Schlaganfall bewirkt würde.

Die "prä-ischämische" Gabe von Epo in Entgegenhaltung (5) würde keine Schlussfolgerung erlauben, dass eine therapeutische Wirkung bei Patienten erreicht würde, die bereits einen Schlaganfall erlitten hätten. Das in der Entgegenhaltung (5) verwendete Tiermodell wäre im übrigen nicht als Modell für Schlaganfall beim Menschen geeignet, sondern würde eher eine Situation widerspiegeln, die bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand entstünde.

Die vom Beschwerdeführer III eingeführte Entgegenhaltung (53) wäre, wie Entgegenhaltung (54) offenbaren würde, der Öffentlichkeit erst nach dem Prioritätsdatum des Streitpatents zugänglich gewesen und gehörte daher nicht zum Stand der Technik gemäß Artikel 54 (2) EPÜ.

Der beanspruchte Gegenstand wäre für den Fachmann weder aus der Offenbarung der Entgegenhaltung (5) alleine, noch in Kombination mit der Lehre einer anderen zitierten Entgegenhaltung naheliegend gewesen. Die Ansprüche entsprächen daher den Erfordernissen des Artikels 56 EPÜ.

VII. Die Argumente der Beschwerdeführerin II, sofern sie für die Entscheidung relevant sind, können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Änderung in Anspruch 6 (entspricht Anspruch 7 wie erteilt) gemäß der der Ausdruck "Derivat" durch "Variante" ersetzt worden wäre, wäre nicht durch einen

Einspruchsgrund nach Artikel 100 EPÜ bedingt und entspräche somit nicht den Erfordernissen von Regel 80 EPÜ (Regel 57a EPÜ 1973).

Das Ersetzen des Ausdrucks "Derivat" durch "Variante" stellte außerdem eine Verletzung der Erfordernisse von Artikel 123 (3) EPÜ dar, da diese beide Begriffe unterschiedliche Dinge bezeichneten, also ein *aliud* darstellen, und ihr Austausch zu einer Schutzbereichserweiterung führen würde. Es wäre weder aus Anspruch 1, noch aus der Beschreibung ersichtlich, dass der generellere Ausdruck "Erythropoietin", der in den Absätzen [0003] und [0004] der Beschreibung definiert wäre, auch Varianten hiervon umfasste. Daraus würde außerdem folgen, dass der Schutzbereich des abhängigen Anspruchs 6 breiter wäre als der von Anspruch 1.

Der Gegenstand der Ansprüche wäre nicht neu im Lichte der Offenbarung in Entgegenhaltung (2), beziehungsweise deren Übersetzung, Entgegenhaltung (3).

Das Streitpatent enthielte lediglich ein Beispiel in dem die neuroprotektive Wirkung von peripher verabreichtem, humanem, rekombinantem Epo gezeigt würde. Da das Patent keinen Test zur Bestimmung der neuroprotektiven Wirkung von Epo enthielte, würde es für den Fachmann einen unzumutbaren Aufwand darstellen, andere Formen von Epo zu finden, die unter den Schutzbereich der Ansprüche fielen und die ebenfalls diese Wirkung besitzen würden. Die Erfindung wäre daher nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie über die gesamte beanspruchte Briete ohne unzumutbaren Aufwand ausführen könnte (Artikel 83 EPÜ).

Entgegenhaltung (5) repräsentierte den nächstliegenden Stand der Technik für die Prüfung der erfinderischen Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ). Darin würde in einem Tiermodell für menschlichen Schlaganfall gezeigt, dass zentral verabreichtes Epo Neuronzellen vor ischämischer Schädigung schützen könnte.

Als Aufgabe der Erfindung könnte das Auffinden einer für den Menschen geeigneten Verabreichungsart von Epo zur Therapie von Schlaganfall bei Menschen angesehen werden. Diese Aufgabe würde durch den Gegenstand von Anspruch 1 gelöst, der sich von der Offenbarung in Entgegenhaltung (5) dadurch unterschied, dass Epo nicht zentral sondern peripher verabreicht würde.

Da die zentrale Gabe von Arzneimitteln beim Menschen nicht in Frage käme, wäre es jedoch naheliegend gewesen eine periphere Gabe in Betracht zu ziehen, umsomehr, als es zum Zeitpunkt der Erfindung bekannt gewesen wäre, dass die Blut-Hirn-Schranke bei Schlaganfällen teilweise zerstört und für große Moleküle wie Epo durchlässig wäre. Selbst wenn der Fachmann keinen Beweis in Händen gehabt hätte, dass Epo diese Schranke tatsächlich passieren könnte, so hätte er, in Kenntnis anderer positiver Versuche mit ähnlich großen Molekülen, doch zumindest einen Versuch unternommen und wäre so in naheliegender Weise zum Gegenstand von Anspruch 1 gelangt. Auf gar keinen Fall existierte in Fachkreisen zum relevanten Zeitpunkt ein Vorurteil, das den Fachmann davon abgehalten hätte so vorzugehen.

Die Kritik der Beschwerdeführer I am experimentellen Protokoll und der Wahl des Tiermodells in Entgegenhaltung (5) wäre nicht berechtigt. Erstens

könnte aus der Tatsache, dass die Gabe von Epo bereits begonnen hätte bevor in den Versuchstieren eine cerebrale Ischämie hervorgerufen würde nicht geschlossen werden, dass es sich hierbei um eine rein präventive Maßnahme und nicht um eine Schlaganfall-Therapie handelte. Zweitens wäre das Wüstenspringmaus-Modell ein anerkanntes und vielfach verwendetes Tiermodell für Schlaganfall beim Menschen.

Prof. Sasaki, obwohl allgemein als führender Experte auf dem Gebiet der Epo-Forschung anerkannt, wäre ein Biochemiker und somit kein Fachmann in dem hier einschlägigen Fachgebiet. Der "Fachmann" wäre im vorliegenden Fall ein Team, bestehend aus Neurologen und Pharmakologen.

Dieser Fachmann würde im Lichte der Offenbarung in der Entgegenhaltung (5) und seines allgemeinen Fachwissens in naheliegender Weise zum Gegenstand von Anspruch 1 gelangen, wodurch dieser nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhte (Artikel 56 EPÜ).

VIII. Die im schriftlichen Verfahren vorgebrachten Argumente des Beschwerdeführers III, sofern sie für die Entscheidung relevant sind, können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Aufnahme des Ausdrucks "Variante" in Anspruch 6 führte zu einer Erweiterung des Schutzbereiches gegenüber dem erteilten Patent und widerspräche daher den Anforderungen des Artikel 123 (3) EPÜ.

Darüber hinaus wäre der Ausdruck "Variante" unklar (Artikel 84 EPÜ), da der Leser im Streitpatent keinerlei

Hinweis erhielte, welche der vielen möglichen Epo-Varianten für die beanspruchte pharmazeutische Verwendung nützlich wären.

Die Ansprüche umfassten eine Vielzahl nicht operativer Ausführungsformen, wodurch die Erfordernisse von Artikel 83 EPÜ verletzt würden. Epo tierischen Ursprungs beispielsweise wäre aufgrund einer zu erwartenden Immunantwort humaner Patienten klinisch nicht verwendbar.

Entgegenhaltung (5), der nächstliegende Stand der Technik, zeigte in einem Tiermodell die protektive Wirkung von Epo für Ischämien im Gehirn an Hand eines Tiermodells. Das verwendete Wüstenspringmaus-Modell wäre ein geeignetes Modell für Schlaganfall beim Menschen. Die Autoren der Entgegenhaltung (5) hätten wenig später in Entgegenhaltung (53) auch ein Ratten-Modell für diese Untersuchungen verwendet.

Ausgehend von Entgegenhaltung (5) wäre das der Erfindung zugrundeliegende Problem die Bereitstellung eines für den Menschen geeigneten Weges der Verabreichung von Epo gewesen, damit dieses seine neuroprotektive Wirkung im Gehirn von Schlaganfall-Patienten entfalten könnte. Gemäß dem Streitpatent würde dieses Problem durch die periphere Gabe von Epo gelöst. Diese Lösung wäre für den Fachmann naheliegend gewesen, denn es wäre ihm zum Zeitpunkt der Erfindung sogar aus Nachschlagwerken bekannt gewesen, dass die Blut-Hirn-Schranke bei Patienten mit Schlaganfall aufgebrochen würde und dass peripher applizierte Substanzen, die bezüglich Molekulargewicht und Hydrophobizität mit Epo vergleichbar wären, so in das Gehirn gelangen könnten. Die therapeutische Nutzbarmachung dieses Vorgangs wäre

bekannt gewesen. Der Fachmann hätte eine berechtigte Erfolgserwartung gehabt, dass auch peripher verabreichtes Epo in das Gehirn von Schlaganfall-Patienten gelangen würde. Die Aussage der Autoren der Entgegenhaltung (5), wonach sie davon ausgingen, dass in der Niere produziertes Epo nicht ins Hirn gelangen könnte, bezöge sich ausschließlich auf die intakte Schranke bei Menschen unter normalen physiologischen Umständen.

Die Tatsache, dass laut Entgegenhaltung (5) Epo über eine lange Zeitspanne, beginnend vor der Induktion einer cerebralen Ischämie, verabreicht würde, könnte die Erwartung des Fachmannes, dass peripher verabreichtes Epo eine effektive Schlaganfall-Therapie darstellte, nicht beeinflussen. Neuronales Zellsterben in der Penumbra Zone könnte bis zu zwei Wochen nach einem Schlaganfall erfolgen. Die Prävention dieses Zelltods in der Penumbra Zone wäre daher als Behandlung eines Schlaganfalles anzusehen, unabhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung von Epo. In den in der Entgegenhaltung (53) veröffentlichten Nachfolge-Experimenten in Ratten wäre außerdem die Gabe von Epo erst nach der Induktion cerebraler Ischämien erfolgt.

Der beanspruchte Gegenstand wäre deshalb für einen Fachmann naheliegend gewesen und erfüllte somit nicht die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ.

Entscheidungsgründe

Änderungen - Artikel 123 (2) und (3)EPÜ, Regel 80 EPÜ

1. Keine der Beschwerdeführerinnen II und III hat ihren Einspruch auf Artikel 100 (c) EPÜ gestützt.

Die Ansprüche 1 bis 6 beruhen auf den Ansprüchen 1 bis 3 und 5 bis 7 des erteilten Patents, mit folgenden Unterschieden:

Laut Anspruch 1 wird das hergestellte Arzneimittel "zur Behandlung von Schlaganfall beim Menschen" verwendet; gemäß Anspruch 1 wie erteilt "zur Behandlung von cerebralen Ischämien von Säugetieren."

Laut Anspruch 6 wird "Erythropoietin oder eine Variante hiervon" verwendet; gemäß Anspruch 7 wie erteilt "Erythropoietin oder ein Derivat hiervon."

Außerdem wurden die Rückbeziehungen in den abhängigen Ansprüchen 4, 5 und 6 (Ansprüche 5, 6 und 7) wie erteilt) angepasst.

Die Änderung in Anspruch 1 findet eine Basis auf Seite 1, Zeilen 5 bis 10 der ursprünglich eingereichten Anmeldung, veröffentlicht als WO 00/35475.

Die Änderung in Anspruch 6 basiert auf Seite 6, Zeilen 18 bis 26 der veröffentlichten Anmeldung.

Die Erfordernisse von Artikel 123 (2) EPÜ sind somit erfüllt.

2. Durch die Änderung von Anspruch 1 wird nunmehr Schlaganfall beim Menschen behandelt, während sich Anspruch 1 wie erteilt auf die Behandlung von cerebralen Ischämien bei Säugetieren richtete. Dadurch wurde die therapeutische Behandlung spezifiziert und der Schutzbereich des Anspruchs somit reduziert.

2.1. Die Kammer stimmt den Beschwerdeführern II und III insofern zu, als die Ausdrücke "Derivat" und "Variante" keine Synonyme sind die ein und denselben Gegenstand bezeichnen. Es ist daher zu prüfen, ob der Austausch dieser beiden Ausdrücke zu einer Erweiterung des Schutzbereichs führt und somit den Erfordernissen des Artikels 123 (3) EPÜ widerspricht.

2.2. In Absatz [0003] des erteilten Patents wird Epo folgendermaßen beschrieben:

"Erythropoietin, auch abgekürzt als "EPO" bezeichnet, ist ein körpereigenes Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 30000 Dalton ..."

In Absatz [0019] heißt es weiter:

"Auch weitere Varianten des Erythropoietins mit veränderter Aminosäuresequenz oder -struktur oder auch Bruchstücke mit den für die biologische Funktion des Erythropoietin relevanten funktionellen Sequenzabschnitten können für die erfindungsgemäße Verwendung eingesetzt werden und sollen unter den Begriff "Erythropoietin", wie er in dieser Anmeldung verwendet wird, fallen."

Im Absatz [0020] des erteilten Patents, der im vorliegenden Antrag der Beschwerdeführerin I gestrichen wurde, da er nicht Teil des Prioritätsdokumentes ist, heißt es:

"Bei dem erfindungsgemäß zu verwendenden Erythropoietin kann es sich folglich unter anderem um das humane Erythropoietin handeln, wie es natürlicherweise vorkommt, oder auch um Erythropoietin-Produkte bzw. Erythropoietin-Analoga (allgemein: Erythropoietin-Varianten bzw.-Derivate),..."

- 2.3. Anspruch 1 wie erteilt bezog sich allgemein auf die "Verwendung von Erythropoietin..."

Angesichts der oben zitierten Absätze aus der Beschreibung kommt die Kammer zu der Überzeugung, dass im erteilten Patent Varianten des Epo von dem Begriff "Erythropoietin" umfasst waren. Die Spezifizierung des laut Anspruch 6 verwendeten Epo's als "Variante hiervon" kann daher keine Erweiterung des Schutzbereiches des erteilten Patents sein, der durch die Gesamtheit der erteilten Patentansprüche festgelegt wird.

- 2.4. Darüber hinaus ist Anspruch 6 von Anspruch 1 abhängig, was bedeutet, dass Anspruch 6 durch seine Bezugnahme im einleitenden Teil alle Merkmale des Anspruch 1 enthält, und zusätzlich im kennzeichnenden Teil ein oder mehrere Merkmale (Regel 43(4) EPÜ, (Regel 29 (4) EPÜ 1973)). Im vorliegenden Fall enthält der kennzeichnende Teil des Anspruchs 6 eine genauere Definition dessen, was unter den allgemeinen Begriff "Erythropoietin" gemäß Anspruch 1 fällt. Da eine solche Spezifizierung nichts betreffen kann was, etwa in Form eines *aliuds*, nicht unter den

allgemeineren Begriff fällt, kann sie auch keine Erweiterung des Schutzzumfanges des unabhängigen Anspruchs sein.

- 2.5. Die Erfordernisse des Artikel 123 (3) EPÜ sind somit erfüllt.

3. Die Einspruchsabteilung hatte in ihrer Entscheidung festgestellt, dass die Behandlung von cerebralen Ischämien von Säugetieren, laut Anspruch 1 wie erteilt, und die Verwendung von Derivaten des Epo, laut Anspruch 7 wie erteilt, im Prioritätsdokument, DE 19857609, nicht offenbart seien. Demzufolge könnte das beanspruchte Prioritätsdatum für den Gegenstand dieser Ansprüche nicht in Anspruch genommen werden, was zur Folge hatte, dass Entgegenhaltung (24), die zwischen dem Prioritätsdatum und dem Anmeldedatum des Streitpatents veröffentlicht wurde, und somit zum Stand der Technik gemäß Artikel 54 (3) EPÜ gehört, für den Gegenstand der Ansprüche 1 und 7 neuheitsschädlich wäre.

Die Beschwerdeführer I haben die beanstandeten Ausdrücke in den Ansprüchen 1 und 6 des vorliegenden Antrags (entsprechen Ansprüchen 1 und 7 wie erteilt) durch Ausdrücke ersetzt, die eine Basis im Prioritätsdokument haben (siehe Punkt (10) unten) wodurch die Entgegenhaltung (24) nunmehr keinen Stand der Technik nach Artikel 54 (3) EPÜ darstellt und der von der Einspruchsabteilung festgestellte Mangel an Neuheit behoben ist.

Die von den Beschwerdeführern I vorgenommenen Änderungen sind somit durch einen Einspruchsgrund nach Artikel 100 EPÜ veranlasst und entsprechen den Erfordernissen der Regel 80 EPÜ.

Klarheit - Artikel 84 EPÜ

4. Der Beschwerdeführer III argumentierte, dass der Ausdruck "Erythropoietin oder eine Variante hiervon" in Anspruch 6 nicht klar wäre. Das Patent offenbarte keine strukturelle und/oder funktionale Definition dieses Begriffs, die es dem Fachmann ermöglichen würde, zu entscheiden, welche Epo-Varianten für die beanspruchte pharmazeutische Verwendung brauchbar wären. Bei einem Protein von 160 Aminosäuren Länge umfasste der Ausdruck "Variante hiervon" eine unüberschaubar große Anzahl an Proteinen. Es wäre zudem unklar, ob der Anspruch Epo-Varianten umfasste, die keine erythropoietische Aktivität hätten aber neuroprotektiv wirkten. Solche Epo-Varianten wären erst lange nach dem Anmeldetag des Streitpatents offenbart worden.

5. Gemäß der Rechtsprechung der Beschwerdekammern folgt aus dem Erfordernis der Rechtssicherheit, dass ein Anspruch nicht als klar im Sinne von Artikel 84 EPÜ angesehen werden kann, wenn er ein unklares technisches Merkmal enthält, für das es auf dem betreffenden Fachgebiet keine allgemein anerkannte Bedeutung gibt (siehe Entscheidung T 728/98, Abl. EPA 2001, 319).

Der Beschwerdeführer III argumentiert nicht, dass der Ausdruck "Variante" auf dem Gebiet der Protein-Chemie keine allgemein anerkannte Bedeutung hätte, sondern, dass es dem Fachmann nicht möglich sei, aus der großen Anzahl von Möglichkeiten diejenigen Varianten des Epo zu finden, die für die erfindungsgemäße Verwendung brauchbar sind.

Dieses Argument kann jedoch nicht als Einwand unter Artikel 84 EPÜ angesehen werden, sondern ist eher ein Einwand wegen unzureichender Offenbarung der Erfindung (Artikel 83 EPÜ; siehe Punkte (6) bis (11) unten).

Die Ansprüche sind deutlich, knapp gefasst und werden von der Beschreibung gestützt. Sie entsprechen den Erfordernissen des Artikels 84 EPÜ.

Offenbarung der Erfindung - Artikel 83 EPÜ

6. Gemäß den Erfordernissen des Artikel 83 EPÜ, muss die Kammer überzeugt sein, dass ein Fachmann erstens der Patentschrift zumindest einen Weg zur Ausführung der beanspruchten Erfindung entnehmen und sie zweitens im gesamten beanspruchten Bereich ausführen kann (Entscheidung T 792/00 vom 2. Juli 2002; Punkt 2).
7. Das Patent offenbart, beginnend in Absatz [0021], die erfindungsgemäße Verwendung von humanem rekombinatem Epo und zeigt in Figur 2 die damit erhaltenen Ergebnisse.
8. Die Beschwerdeführer II und III argumentieren, dass sich die Ansprüche neben dem im Beispiel verwendeten Epo auch auf eine Vielzahl anderer Formen dieses Hormons beziehen und es dem Fachmann nicht zuzumuten wäre festzustellen, welche dieser Substanzen sich, ähnlich wie die einzig erprobte, für die beanspruchte Verwendung eignete. Dies wäre umso schwieriger, als das Patent keinen Test offenbare, der es dem Fachmann ermöglichen würde, die neuroprotektive Aktivität eines Epo's festzustellen. Der Beschwerdeführer III führt darüber hinaus unter Verweis auf Entgegenhaltung (55) an, dass die Verwendung von Epo tierischen Ursprungs klinisch nicht praktikabel sei, da

sie zu einer unerwünschten Immunantwort der Patienten führen würde.

9. Die Beschwerdeführer I hielten dem entgegen, dass bis zum heutigen Tage kein Epo bekannt sei, auch nicht unter denen, die nicht erythropoietisch aktiv seien, das keine neuroprotektive Aktivität hätte. Eine eventuell auftretende unerwünschte Immunantwort auf Epo tierischen Ursprungs würde, bei der im vorliegenden Fall angewendeten Dosierung, nämlich einer kurzzeitigen, hochkonzentrierten Gabe von Epo, keine Bedeutung haben, da sie erst bei langzeitiger Verabreichung zu Problemen führen könnte.
10. Die Kammer stellt fest dass, keine der Parteien ihre zu dieser Fragestellung vorgetragene Argumente mit Beweismitteln belegt haben.

Der Kammer liegen somit keine nachprüfbaren Fakten vor, die Grund zu der Annahme geben, dass Formen von Epo, die unter den Schutzbereich der Anmeldung fallen, nicht für die beanspruchte Verwendung geeignet sind.

Was das Argument eines fehlenden Tests für das Vorhandensein einer neuroprotektive Wirkung betrifft, verweist die Kammer auf Figur 2, sowie auf die zugehörigen Absätze [0028] bis [0032] der Beschreibung des Streitpatents. Die dort gezeigten Schnitte, die mittels magnetischer Kernresonanzspektroskopie hergestellt wurden, zeigen die geschädigten Gehirnbereiche von Schlaganfallpatienten, denen 8, 24 und 48 Stunden nach einem Schlaganfall je 35 000 IE humanes rekombinantes Epo intravenös verabreicht wurde. An Hand der weiß eingefärbten geschädigten Bereiche, die

nach 18 Tagen deutlich reduziert sind, was einer Reduktion der Primärläsion bedeutet, lässt sich der Therapieverlauf erkennen.

Die Kammer ist überzeugt, dass dieses Verfahren einen brauchbaren, wenn auch apparativ aufwendigen, Test darstellt, um die Eignung von verschiedenen, unter den Schutzbereich der Ansprüche fallende, Formen von Epo für die beanspruchte Verwendung festzustellen.

Auch das Argument, dass tierisches Epo beim Menschen nicht klinisch anwendbar sei, kann die Kammer nicht überzeugen, denn die Entgeghaltung (55), die vom Beschwerdeführer III zur Substantiierung dieses Arguments zitiert wurde, befasst sich nicht mit Epo tierischen Ursprungs. Auf Seite 259 wird offenbart, dass bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit chronischem Nierenversagen mittels Epo α , anti-Epo-Antikörper gebildet wurden. Wie jedoch auf Seite 261 erläutert wird, ist die wahrscheinlichste Erklärung für diesen unerwünschten Nebeneffekt in der Formulierung der verwendeten Epo-Präparate zu finden, da er nach dem Austausch von darin enthaltenem Serumalbumin gegen Sorbitol 80 drastisch zurückging und letztendlich gar nicht mehr festzustellen war.

11. Die bloße Tatsache, dass ein Anspruch weit gefasst ist, ist noch kein Grund für die Schlussfolgerung, dass das Patent das Erfordernis einer ausreichenden Offenbarung im Sinne des Artikels 83 EPÜ nicht erfüllt. Nur wenn ernsthafte, durch nachprüfbare Fakten erhärtete Zweifel bestehen, kann der Einwand mangelnder Offenbarung erhoben werden (Entscheidung T 19/90, AB1. EPA 1990, 476; Punkt 3.3).

Solche ernsthaften, durch nachprüfbare Fakten erhärteten Zweifel liegen hier nicht vor und deshalb entscheidet die Kammer, dass die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ erfüllt sind.

Priorität - Artikel 87 bis 89 EPÜ

12. Die Ansprüche des Hauptantrags der Beschwerdeführer I können die Priorität von DE 19857609; 14. Dezember 1998 wirksam in Anspruch nehmen.

Die Beschwerdeführer II und III habe dagegen auch keine Einwände erhoben.

Das Datum für die Feststellung des Standes der Technik gemäß Artikel 54 (2) und (3) EPÜ ist somit der 14. Dezember 1998.

Entgegenhaltungen (24) und (53)

13. Die Entgegenhaltung (24) (siehe Punkt (3) oben) beansprucht den Zeitrang zweier Prioritätsanmeldungen, deren Anmeldetage jedoch beide nach dem 14. Dezember 1998 liegen. Die Entgegenhaltung (24) gehört somit nicht zum Stand der Technik.
14. Die Entgegenhaltung (53) wurde vom Beschwerdeführer III mit Schreiben vom 7. Mai 2007 eingereicht. Sie trägt auf der Seite 26, unter dem Titel und der Auflistung der Autoren den Vermerk "received October 29, 1998". Band 253, Ausgabe 1, der Zeitschrift, in der die Entgegenhaltung (53) veröffentlicht wird, trägt das Datum 9. Dezember 1998.

14.1. Mit Schreiben vom 23. November 2007 reichten die Beschwerdeführer I die Entgegenhaltung (54) ein, eine Erklärung von Frau Ingeborg Krämer, Bibliothekarin des Max-Planck-Institutes für experimentelle Medizin in Göttingen (D). Frau Krämer erklärt, dass die Entgegenhaltung (53) erst im April 2002 im Internet einsehbar gewesen wäre. Der Band der Zeitschrift, in der die Entgegenhaltung veröffentlicht wurde, sei in ihrer Bibliothek am 4. Januar 1999 eingetroffen. In einer anderen Bibliothek, der Otto-Hahn-Bibliothek des Max-Planck-Instituts für Biophysikalische Chemie in Göttingen (D), sei der Band erst am 5. Januar 1999 eingetroffen.

14.2. Die Beschwerdeführer I schließen daraus, dass die Entgegenhaltung (53) nicht vor dem Prioritätstag, 14. Dezember 1998, der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden ist und daher keinen Stand der Technik gemäß Artikel 54 (2) EPÜ bildet.

Der Beschwerdeführer III hat diesbezüglich keine Argumente vorgebracht.

14.3. Nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern genügt es für die Schlussfolgerung, dass eine Entgegenhaltung der Öffentlichkeit im Sinne des Artikels 54 (2) EPÜ zugänglich gemacht worden ist, dass die theoretische Möglichkeit besteht, von einer Information Kenntnis zu nehmen. Es ist rechtlich unerheblich, ob ein Mitglied der Öffentlichkeit tatsächlich davon wusste, dass die Entgegenhaltung an einem bestimmten Tag zugänglich war, oder ob ein Mitglied der Öffentlichkeit an diesem Tag tatsächlich davon Kenntnis genommen hat (siehe

Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, 5. Auflage 2006, I.C.1.8).

Die Beweislast für fehlende Neuheit obliegt grundsätzlich demjenigen, der geltend macht, die relevante Information sei der Öffentlichkeit vor dem maßgeblichen Datum zugänglich gemacht worden (siehe Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, 5. Auflage 2006, I.C.1.9.2).

In der Entscheidung T 1137/97, vom 14. Oktober 2002, wies die Kammer darauf hin, dass die Beweiskraft und Verlässlichkeit der Auskunft einer Bibliothek als Beleg für den Tag, an dem eine Entgegenhaltung der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wurde, von der in der jeweiligen Bibliothek üblichen Routine abhängt (siehe Punkte (8) bis (14) der Begründung).

- 14.4. Die Kammer hat keinen Anlass, die Glaubwürdigkeit der in Entgegenhaltung (54) abgegebenen Erklärung anzuzweifeln.

Das von den Beschwerdeführern I vorgelegte Beweismittel, Entgegenhaltung (54), ist das einzige im Verfahren befindliche. Der Beschwerdeführer III hat auf das Argument der Beschwerdeführer I nicht reagiert.

Das Datum auf dem Band der Zeitschrift, in dem die Entgegenhaltung (53) veröffentlicht wurde, der 9. Dezember 1998, war ein Mittwoch. Zwischen diesem Tag und dem Prioritätsdatum des Streitpatents, dem 14. Dezember 1998, einem Montag, lag das Wochenende vom 12. bis 13. Dezember. Dadurch wird der ohnehin kurze Zeitraum von vier Tagen für die Zustellung der

Zeitschrift vor dem Prioritätsdatum um einen (oder zwei) weitere(n) Tag(e) verkürzt.

Auf der Basis dessen ist die Kammer überzeugt, dass die Entgegenhaltung (53) nicht, wie von Artikel 54 (2) EPÜ gefordert, der Öffentlichkeit vor dem Prioritätstag des Streitpatents zugänglich gemacht worden ist.

Neuheit- Artikel 54 EPÜ

15. Der Einwand der mangelnden Neuheit wurde von der Beschwerdeführerin II erhoben und zwar im Hinblick auf die Offenbarung in Entgegenhaltung (2), bzw. in deren Übersetzung ins Englische, Entgegenhaltung (3).

Diese Entgegenhaltung befasst sich mit der Behandlung von cerebralen Funktionsstörungen, wie Alzheimerscher Krankheit, Alzheimerscher Demenz und vaskulärer Demenz mit, unter anderem, Epo (siehe Absätze [0001] und [0002]).

Schlaganfall wird zwar z.B. im Absatz [0028] erwähnt, jedoch lediglich in dem Zusammenhang, dass er langfristig der Auslöser derjenigen Erkrankung sein kann, mit deren Behandlung sich die Entgegenhaltung (3) befasst. An keiner Stelle wird die Verwendung von Epo zur Behandlung von akutem Schlaganfall erwähnt.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 ist daher neu und entspricht den Erfordernissen von Artikel 54 EPÜ.

Erfinderische Tätigkeit - Artikel 56 EPÜ

16. Dem Aufgabe-Lösungs-Ansatz folgend haben die Beschwerdekammern bestimmte Kriterien aufgestellt, anhand deren der nächstliegende Stand der Technik bestimmt wird, der im Weiteren als Ausgangspunkt dient. Bei der Wahl des nächstliegenden Stands der Technik kommt es zunächst darauf an, dass seine Lösung auf den gleichen Zweck bzw. dieselbe Wirkung gerichtet ist wie die Erfindung (siehe Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, 5. Auflage 2006, Abschnitte I.D.3.1 bis 3.2).
17. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Behandlung von Schlaganfall beim Menschen (siehe Absatz [0001] des Streitpatents).
18. Die Entgegenhaltung (5) beschäftigt sich mit der Rolle von endogenem (im Gehirn) erzeugtem Epo im Gehirn selbst. Obwohl bereits Ergebnisse vorlagen, die *in vitro* eine neuroprotektive Wirkung von Gehirn-Epo nahelegen, war es fraglich, ob diese Wirkung auch *in vivo* besteht (siehe Zusammenfassung und Seite 4635, rechte Spalte, erster Absatz).

In der Entgegenhaltung (5) sind *in vivo* Versuche mit Wüstenspringmäusen offenbart, die zeigen, dass intraventrikulär verabreichtes Epo cerebrale Neuronen vor durch Ischämien hervorgerufenen Zelltod schützt.

Bei den Versuchstieren werden durch einen dreiminütigen Verschluss der Carotiden cerebrale Ischämien hervorgerufen (Seite 4636, erster vollständiger Absatz). Acht bzw. vierundzwanzig Stunden vor diesem Eingriff

wird damit begonnen, den Versuchstieren intraventrikulär über eine osmotische Minipumpe Epo zu verabreichen. Es wird dann weiter, in verschiedenen Dosierungen, täglich über eine Zeitspanne von sieben Tagen zugeführt (Seiten 4636 bis 4637).

Als Beweis der dosierungsabhängigen, neuroprotektiven Wirkung wird ein signifikanter Unterschied zwischen der Lernfähigkeit der behandelten Tiere und unbehandelter Vergleichstiere nach den hervorgerufenen cerebralen Ischämien festgestellt (Seite 4637, linke Spalte).

In einem weiteren Versuch wird gezeigt, dass die Infusion von löslichem Epo-Rezeptor bei Versuchstieren die nachfolgend einer milden, Ischämien auslösenden Behandlung ausgesetzt werden, die keine Schädigung der Neuronen bewirkt, zu neuronaler Degeneration und verminderter Lernfähigkeit führt. Dass dies nach der Infusion von hitzedenaturiertem, löslichen Epo-Rezeptor nicht festgestellt wird, dient als Beweis für die neuroprotektive Wirkung von endogenem, im Gehirn produzierten, Epo (Seite 4637, rechte Spalte).

19. Alle Parteien sind der Ansicht, dass Entgegenhaltung (5) den nächstliegenden Stand der Technik darstellt. Es bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen über die Aussagekraft der darin offenbarten Experimente.

Die Beschwerdeführer I vertreten die Meinung, dass der gemäß Entgegenhaltung (5) durchgeführte dreiminütige Verschluss der Carotiden, die bei Wüstenspringmäusen die einzigen Blutgefäße sind, die das Gehirn versorgen, zur Ausbildung globaler, diffuser Ischämien führte, wie sie beim Menschen bei Herz-Kreislauf-Stillstand aufträten.

Ein derartiger Zustand sei jedoch von den, bei einem Schlaganfall auftretenden, auf einen kleinen Gehirnbereich begrenzten, fokalen Ischämien zu unterscheiden. Die in Entgegenhaltung (5) offenbarten Tierversuche seien daher nicht als Tiermodell für Schlaganfall beim Menschen geeignet, vielmehr seien dem Fachmann zum relevanten Zeitpunkt besser geeignete, sogenannte "fokale Modelle" bekannt gewesen und er hätte somit den Ergebnissen der Entgegenhaltung (5) wenig Bedeutung geschenkt.

Die Beschwerdeführerin II dagegen argumentiert, dass sich das Tiermodell gemäß Entgegenhaltung (5) als Modell für Schlaganfall beim Menschen eignet, dass es vielfach zu diesem Zweck verwendet wurde und von der Fachwelt somit in diesem Kontext beachtet worden wäre. Durch die verschiedene Vulnerabilität verschiedener Gehirnregionen für das Auftreten von Ischämien, sei es möglich, in Versuchstieren durch einen kurzzeitigen Totalverschluss der Carotiden lokal sehr begrenzte Ischämien hervorzurufen, die durchaus dem Bild entsprächen, das sich beim Schlaganfall eines Menschen zeigte.

20. Die Kammer ist ebenfalls der Überzeugung, dass, angesichts der Offenbarung in sämtlichen ihr vorliegenden Druckschriften, die Entgegenhaltung (5) den nächstliegenden Stand der Technik für die Prüfung der erfinderischen Tätigkeit darstellt.
21. Im Lichte der Offenbarung in der Entgegenhaltung (5) definierten die Beschwerdeführer II und III die der Erfindung zu Grunde liegende Aufgabe als die Bereitstellung einer, von der in Entgegenhaltung (5) offenbarten, abweichenden Verabreichungsform, die es Epo

ermöglicht, seine neuroprotektive Wirkung im Gehirn von Menschen auszulösen.

22. Bei der Ermittlung der technischen Aufgabe sind objektive Kriterien maßgebend, d.h., es muss jene Aufgabe festgestellt werden, die vor dem Hintergrund des nächstliegenden Standes der Technik als tatsächlich gelöst angesehen werden kann.

Die Entgegenhaltung (5) ist nicht auf die Behandlung von Schlaganfall beim Menschen gerichtet (siehe Punkt (18) oben). Die von den Beschwerdeführern II und III formulierte Aufgabe erscheint daher bereits die beanspruchte Lösung mit einzubeziehen (*ex post facto*).

Die Kammer sieht vielmehr die erfindungsgemäß zu lösende Aufgabe in der Bereitstellung einer Therapie für die Behandlung von Schlaganfall beim Menschen und schließt sich somit der Auffassung der Beschwerdeführer I an.

23. Gemäß dem Gegenstand von Anspruch 1 wird dieses Problem dadurch gelöst, dass Epo zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet wird, das Menschen, die einen Schlaganfall erlitten haben, peripher verabreicht wird.

Angesichts der in der Figur (2) des Streitpatents gezeigten Ergebnisse, ist die Kammer davon überzeugt, dass das in Punkt (20) oben, definierte technische Problem durch den Gegenstand des Anspruchs 1 gelöst wurde.

24. Die Kammer erkennt in der Lösung des der Erfindung zugrundeliegenden Problems gemäß Anspruch 1 zwei Merkmale, die von der Offenbarung in Entgegenhaltung (5)

abweichen, nämlich die Art (peripher statt intraventrikulär) und den Zeitpunkt (ausschließlich post-ischämisch anstatt vor, während und nach dem Ischämie auslösenden Eingriff) der Verabreichung von Epo.

Es ist daher zu überprüfen, ob der Fachmann, entweder durch die Lehre der Entgegenhaltung (5) allein, oder in Kombination mit der Lehre einer anderen zum Stand der Technik gehörenden Entgegenhaltung, einen Hinweis erhalten hätte, die Offenbarung im nächstliegenden Stand der Technik zu verändern und in naheliegender Weise zum Gegenstand von Anspruch 1 zu gelangen.

Periphere Verabreichung von Epo

25. Die Blut-Hirn-Schranke ist eine physiologische Barriere zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Blutkreislauf, die dazu dient, die Milieubedingungen im Gehirn aufrecht zu erhalten und sie von denen des Blutes abzugrenzen. Es ist allgemein bekannt und zwischen den Parteien nicht strittig, dass bei normalen physiologischen Bedingungen der Übergang von im Serum vorhandenen Epo, das entweder in der Niere produziert wurde oder peripher verabreicht wurde, in das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert wird (siehe dazu auch Entgegenhaltung (5), Seite 4635, rechte Spalte, Zeilen 5 bis 6).

Es ist zwischen den Parteien ebenfalls unstrittig und in Nachschlagwerken wie Entgegenhaltungen (56) und (57) offenbart, dass die Blut-Hirn-Schranke des Menschen durch verschiedene Ereignisse wie z.B. verminderten Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut bei

cerebralen Ischämien aufgrund eines Schlaganfalls, beschädigt wird.

Prof. Sasaki, einer der Autoren der Entgegenhaltung (5), hat in der Entgegenhaltung (52) erklärt, dass er zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Entgegenhaltung (5) nicht erwartet hätte, dass Epo weder eine intakte, noch eine durch Ischämie beschädigte, Blut-Hirn-Schranke passieren kann und dass deshalb in den Versuchen der Entgegenhaltung (5) die intraventrikuläre Gabe von Epo gewählt wurde.

26. Demgegenüber argumentieren die Beschwerdeführer II und III, unter Verweis auf Erklärungen ihrer technischen Experten (Entgegenhaltungen (59), (61) und (62)), dass der Fachmann, der zum relevanten Zeitpunkt wusste, dass die Blut-Hirn-Schranke des Menschen bei einem Schlaganfall beschädigt werde, angenommen hätte, dass peripher verabreichtes Epo das Gehirn von Schlaganfall-Patienten erreichen würde.

Die Beschwerdeführerin II hat in diesem Zusammenhang in Frage gestellt, ob Prof. Sasaki, trotz seiner hervorragenden Verdienste auf dem Gebiet der Epo-Forschung, im vorliegenden Fall als "Fachmann" angesehen werden könne, da er auf dem Gebiet der Biochemie tätig sei. Im Falle des Streitpatents jedoch müsse der "Fachmann" als Team, bestehend aus Neurologen und Pharmakologen, definiert werden.

27. Die Beschwerdeführer II und III argumentieren, dass die Autoren der Entgegenhaltung (5) allein deshalb die direkte Infusion von Epo in das Gehirn der Versuchstiere gewählt hätte, weil sie ein Modell und eine

Verabreichungsform gesucht hätten, die den geringstmöglichen Einfluss auf die erzielten Resultate und Ergebnisse gehabt hätten.

Der Fachmann, laut Beschwerdeführerin II ein Pharmakologe/Neurologe, laut Beschwerdeführer III ein Physiologe, hätte gewusst, dass sich die direkte Verabreichung in das Gehirn für eine Behandlung des Menschen nicht eignet und hätte in nahe liegender Weise die beim Menschen gebräuchlichste Verabreichungsform, nämlich die periphere Verabreichung, ins Auge gefasst. Dies wäre, unter anderem, aus der Entgegenhaltung (58), Seiten 540 bis 541, ersichtlich.

28. Dem Stand der Technik wäre es nicht zu entnehmen, dass ein Vorurteil gegen die periphere Gabe von Epo bei Schlaganfall-Patienten bestanden hätte. Die Beschwerdeführer II und III verwiesen auf die Entgegenhaltungen (26), (33) und (44) die zeigten, dass die Blut-Hirn Schranke nach einer ischämiebedingten Schädigung für bestimmte Proteine wie, z.B. Albumin oder Meerrettich Peroxidase, die bezüglich ihrer Größe und Hydrophobizität mit Epo vergleichbar wären, durchlässig wäre. Selbst wenn, wie von den Beschwerdeführern I vorgetragen, es nicht möglich wäre, Erkenntnisse bezüglich eines Proteins auf andere Protein zu übertragen, so wäre der Fachmann dennoch mit angemessener Erfolgserwartung davon ausgegangen dass Epo die beschädigte Blut-Hirn-Schranke passieren könnte (Beschwerdeführer III), oder er hätte, in Anwendung eines "try-and-see" Ansatzes, zumindest einen Versuch unternommen um herauszufinden ob dem so wäre (Beschwerdeführerin II).

Als weiteres Beispiele für den Transport von neuroprotektiven Substanzen durch eine Ischämie-geschädigte Blut-Hirn-Schranke wurde bFGF angeführt (Entgegenhaltung (63)).

29. Aus der Entgegenhaltung (44) wäre es bekannt, dass nach Beschädigungen und Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke Plasma-Proteine rasch in beschädigte Neuronen aufgenommen würden. Die Entgegenhaltung beschäftigte sich mit der Überprüfung, ob eine derartige Aufnahme auch nach Hypoxien/Ischämien im Menschen und in Versuchstieren auftreten würden. Die Entgegenhaltung beschrieb, dass sechs Stunden nach Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke Albumin im Gehirn von Ratten mittels Immun-Anfärbung nachgewiesen werden könnte, und führte aus, dass in menschlichen Gehirnen ähnliche Resultate erzielt worden wären (siehe Zusammenfassung und letzter Absatz). Die Möglichkeit, die ischämiebedingte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für die Entwicklung neuroprotektiver Therapien zu nutzen wäre der Entgegenhaltung (42) zu entnehmen.
30. Aus der Entgegenhaltung (60) wäre es ersichtlich, dass Epo die beschädigte Blut-Hirn-Schranke von Patienten mit traumatischen Gehirnverletzungen passieren könnte. Da die Ursache für die Zerstörung der Schranke unwesentlich für den Effekt wäre, dass ein bestimmtes Protein, nämlich Epo, sie passieren könnte, wäre dasselbe bei Schlaganfall zu erwarten.
31. Demgegenüber stehen zahlreiche von der Beschwerdeführerin I zitierte Entgegenhaltungen, die aufzeigten, dass zum Zeitpunkt der Erfindung keineswegs

hätte angenommen werden können, dass Epo die Blut-Hirn-Schranke von Schlaganfall-Patienten passierte.

Die nachveröffentlichte Entgegnung (64) führte dazu beispielsweise aus, dass Therapien für Schlaganfall mit Proteinen und Wachstumsfaktoren eine intraventrikuläre Verabreichung erforderten und deshalb kaum praktikabel wären (Seiten 2756 und 2757).

Die knapp vor dem Prioritätsdatum des Streitpatents veröffentlichte Entgegnung (58) führte auf Seite 536 aus, dass noch wenig über den Einfluss eines Schlaganfalles auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke bekannt wäre, was jedoch wichtig für die Bestimmung der Penetration weniger lipohiler Substanzen, wie Epo, wäre.

Aus der von den anderen Beschwerdeführern zitierten Entgegnung (63) wäre zwar zu entnehmen dass der Wachstumsfaktor bFGF die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten könnte, nicht aber ein peripher appliziertes hydrophiles Kontrastmittel.

32. Die Kammer stimmt sowohl der Beschwerdeführerin II als auch dem Beschwerdeführer III zu, was die Bestimmung des, auf dem hier relevanten technischen Gebiet arbeitenden, Fachmanns betrifft. Unter Berücksichtigung der von den Beschwerdekammern erarbeiteten Kriterien für die Bestimmung des Fachmanns (siehe Rechtsprechung Beschwerdekammern des EPA, 5. Auflage 2006, Abschnitt I.D.7.1.1) muss er über Kenntnisse auf dem Gebiet der Neurologie, der Pharmakologie und der Physiologie verfügen. Im Lichte der Publikationsliste von Prof. Sasaki (siehe Schreiben der Beschwerdeführerin I vom 8. Juli 2008) hat die Kammer jedoch keinen Zweifel daran,

dass dies auf Prof. Sasaki zutrifft, der aufgrund seiner langjährigen Forschungsarbeit auf dem Gebiet von Epo, insbesondere dessen Wirkungen im menschlichen Gehirn und dessen Einsatz für Therapien, zweifelsohne als Neurologe zu bezeichnen ist, dessen wissenschaftliche Tätigkeitsbereich fast notgedrungen die Bereiche Pharmakologie und Physiologie umfasst.

33. Die Kammer findet es bemerkenswert, dass die unterschiedliche Meinung der Parteien was die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke von Schlaganfall-Patienten für Epo betrifft, jeweils durch eine Vielzahl von wissenschaftlichen Veröffentlichungen substantiiert wird, die unterschiedlich, im Sinne der einen oder anderen Seite, ausgelegt werden können und schließt daraus, dass die Situation sowohl zum Zeitpunkt der Erfindung, als auch noch danach, unklar war und von verschiedenen Fachleuten unterschiedlich beurteilt wurde. Diese Situation lässt jedenfalls nicht auf das Vorhandensein eines in der Fachwelt bestehenden Vorurteils gegen die periphere Anwendung von Epo schließen (siehe Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts, 5. Auflage 2006, Abschnitt I.D.9.2).
34. Dennoch, nach der Beurteilung sämtlicher von den Parteien vorgelegten Beweismittel gelangt die Kammer zu folgendem Ergebnis:
- 34.1. Es ist keinem der von den Beschwerdeführern II und III zitierten Entgegenhaltungen direkt zu entnehmen, dass die Blut-Hirn-Schranke von Schlaganfall-Patienten tatsächlich für Epo durchlässig wäre. Auch der Entgegenhaltung (60), die den Durchtritt durch die

Schranke von Patienten mit traumatischen Gehirnverletzungen offenbart, ist dies nicht zu entnehmen, da diese Verletzungen nicht mit den lokalen (fokalen) Ischämien bei einem Schlaganfall zu vergleichen sind.

34.2. Aus den Dokumenten, die die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für andere Proteine als Epo (Meerrettich Peroxidase, Albumin, bFGF) beschreiben, wird klar, dass die Blut-Hirn-Schranke keine mechanische Barriere im Sinne eines Siebes ist durch das Moleküle aufgrund ihrer Größe entweder durchtreten können oder zurückgehalten werden. Verschieden Elektrolyte, Stoffwechselsubstrate und Hormone können die Blut-Hirn-Schranke mittels eines selektiven Transportsystems, mit Carriern, überwinden, wohingegen der Durchtritt polarer Substanzen oberhalb einer bestimmten Molekülgröße verhindert wird. Die Kammer stellt die Aussagekraft der Experten-Erklärungen der Beschwerdeführer II und III (Entgegenhaltungen (59), (61) und (62)) nicht in Frage, in denen, ausgehend von der Offenbarung in den Entgegenhaltungen (26), (33), 44) und (63), Folgerungen bezüglich der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Epo nach einem Schlaganfall gemacht werde. Sie ist jedoch der Meinung, dass bei einer derart komplexen Barriere, wie der Blut-Hirn-Schranke, Voraussagen bezüglich der Durchlässigkeit für eine bestimmte Substanz, die auf dem Verhalten einer anderen Substanz beruhen mit großer Vorsicht zu beurteilen sind.

34.3. Selbst wenn man davon ausgeht, dass die Blut-Hirn-Schranke nach einem Schlaganfall für Epo durchlässig wäre, stellt sich immer noch die Frage, ob der Fachmann hätte annehmen können, dass dadurch eine ausreichende

Menge an Epo zu den durch Ischämien geschädigten Regionen (Penumbra) gelangen könnte, um dort eine therapeutische Wirkung zu entwickeln. Die Kammer ist in diesem Zusammenhang nicht von den Argumenten der Beschwerdeführer II und III überzeugt, wonach die therapeutische Verwertbarkeit einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke nach einem Schlaganfall im Stand der Technik bereits beschrieben wäre.

Die in diesem Zusammenhang zitierte Entgegnung (44) zeigt lediglich das Durchtreten geringer Mengen von Albumin durch die Blut-Hirn-Schranke, die mittels Immunanfärbung mit markierten Anti-Albumin-Antikörpern zur Sichtbarmachung von Ischämien verwendet werden. Das durchtretende Albumin wird also nicht zu therapeutischen sondern zu diagnostischen Zwecken verwendet (Zusammenfassung und Seite 782).

In der Entgegnung (42) wird die Entwicklung neuer neuroprotektiver Schlaganfall-Therapien unter Ausnutzung einer beschädigten ("compromised") Blut-Hirn-Schranke angedacht (siehe Zusammenfassung). Auf Seite 1531 werden Überlegungen bezüglich einer Schlaganfall-Therapie mit Wachstumshormonen angestellt und es wird vorgeschlagen, künftige Forschungsprojekte auf die Entwicklung von Glutamat Rezeptor Blockern und Kalzium Kanal Blockern zu konzentrieren.

- 34.4. Die Kammer misst der Aussage von Prof. Sasaki in der Entgegnung (52), wonach er nicht erwartet hätte, dass Epo eine durch Ischämien beschädigte Blut-Hirn-Schranke überqueren kann, große Bedeutung zu und sieht keinen Anlass, sich den Vermutungen der Beschwerdeführer

- II und III anzuschließen, wonach in Entgegenhaltung (5) das direkte Verabreichen von Epo in das Gehirn der Versuchstiere aus anderen Gründen gewählt worden wäre.
35. Die Beschwerdeführer II und III haben argumentiert, dass der Fachmann entweder eine angemessene Erfolgserwartung gehabt hätte, dass Epo die durch Ischämien bei Schlaganfall geschädigte Blut-Hirn-Schranke passieren kann, oder doch zumindest einer "try and see" Haltung folgend, einen Versuch unternommen hätte, um zu überprüfen, ob dem so sei.
36. Gemäß der Rechtsprechung der Beschwerdekammern ist die Lösung eines technischen Problems nicht nur dann naheliegend wenn die Ergebnisse klar vorhersehbar sind, sondern auch dann, wenn realistisch mit einem Erfolg gerechnet werden kann. Eine solche "angemessene Erfolgserwartung" darf aber nicht mit der verständlichen "Hoffnung auf gutes Gelingen" verwechselt werden. Sie bezeichnet vielmehr die Fähigkeit des Fachmanns, auf der Grundlage des vor Beginn eines Forschungsprojekts vorhandenen Wissens angemessen vorherzusagen, dass ein Projekt erfolgreich abgeschlossen werden kann. Die "Hoffnung auf ein gutes Gelingen" ist lediglich der Ausdruck eines Wunsches, während die "angemessene Erfolgserwartung" eine wissenschaftliche Bewertung der vorliegenden Tatsachen erfordert.

Auf dem Gebiet der Gentechnik lag den Beschwerdekammern des EPA, für den Ansatz der "angemessenen Erfolgserwartung" die Überlegung zu Grunde, dass man sich ohne Weiteres Erfindungen auf dem Gebiet der Gentechnologie vorstellen könne, deren Umsetzung jedoch auf Grund von Schwierigkeiten, die bei Aufnahme des

Projekts bekannt seien oder aufträten, mit Problemen verbunden sein könne. In Fällen, in denen es genüge bekannte, routinemäßige Tests durchzuführen, wobei es sich um ein "Herumexperimentieren" ("try and see") handle, finde dieser Ansatz keine Anwendung (siehe Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, 5. Auflage 2006, Abschnitt I.D.6.)

37. Der Kammer liegt keine Entgegenhaltung vor, die eine Therapie von Schlaganfall beim Menschen offenbart. In einer derartigen Situation, ausgehend von der Entgegenhaltung (5), die in einem Tiermodell die Rolle von intraventrikulär verabreichten Epo im Gehirn untersucht, um dadurch Einblick in die Rolle von endogen (im Gehirn) erzeugten Epo zu erlangen, und im Lichte der zum Teil widersprüchlichen Meinung der technischen Experten auf diesem Gebiet, was die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke betrifft, ist die Kammer überzeugt davon, dass keine angemessene Erfolgserwartung, beruhend auf einer wissenschaftlichen Bewertung der Tatsachen, vorliegt, dass die ischämiebeschädigte Blut-Hirn-Schranke für Epo durchlässig ist, sondern lediglich der verständliche Wunsch nach einer Lösung des der Erfindung zugrundeliegenden Problems.

Da die Durchführung von Untersuchungen am Menschen mit dem Ziel, therapeutische Maßnahmen bei einem Schlaganfall zu entwickeln sicher nicht als bekannte, routinemäßige Tests zu bezeichnen sind, liegt im vorliegenden Fall auch keine Situation vor, in der der Fachmann durch "Herumexperimentieren" im Sinne einer "try-and-see" Haltung in naheliegender Weise zu einem Resultat gelangen würde.

Zeitpunkt der Verabreichung von Epo

38. Die intraventrikuläre Infusion von Epo beginnt gemäß Entgegenhaltung (5) acht oder vierundzwanzig Stunden bevor der "ischämische Eingriff" (ischemic insult) an den Versuchstieren durchgeführt wird (Entgegenhaltung (5), Seite 4636, linke Spalte, erster Absatz).

Das Streitpatent zeigt in Figuren 1 und 2 (Absätze [0022] bis [0032]) Ergebnisse von menschlichen Patienten denen ca. 8, ca. 24 und noch mal ca. 48 Stunden nach einem Schlaganfall Epo intravenös verabreicht wurde.

39. Die Beschwerdeführerin II argumentiert, dass zur Infusion laut Entgegenhaltung (5) eine osmotische Minipumpe verwendet wurde mit deren Hilfe erst nach ca. 24 Stunden die gewünschte Epo-Konzentration in den Versuchstieren ("steady state") erreicht wird, sodass der eigentliche Therapiebeginn erst nach dem ischämischen Eingriff liegt ("post-ischämisch").

Neuronen in der, die unrettbar verlorene Kernregion umgebenden, Penumbra wären aufgrund des verringerten Sauerstoff-Partialdruckes in einem Zeitraum von bis zu zwei Wochen nach einem Schlaganfall vom Zelltod gefährdet. Das Verabreichen von Epo erfolgte laut Entgegenhaltung (5) während sieben Tagen (Seite 4635, rechte Spalte, letzter Absatz), davon maximal ein Tag vor dem ischämischen Eingriff, wodurch ein therapeutischer Effekt erreicht würde, der im Schutz von Neuronen in der Penumbra zu sehen sei, die nicht innerhalb der ersten Minuten nach einem Schlaganfall abgestorben wären, aber gefährdet wären, dieses

- Schicksal in den folgenden zwei Wochen zu erleiden. Auch das Streitpatent weise in Absatz [0011] darauf hin, dass die periphere Gabe von Epo einen ausgeprägt protektiven Effekt auf das von Ischämien betroffene cerebrale Gewebe ausübe.
40. Auch der Beschwerdeführer III argumentiert, unter Verweis auf eine Erklärung seines technischen Experten (Entgegenhaltung (59)), dass eine Verbesserung der Überlebensrate von Neuronen in der Penumbra als Behandlung eines Schlaganfalls anzusehen sei, unabhängig davon ob das Verabreichen der neuroprotektiven Substanz vor oder nach dem Schlaganfall erfolgt sei.
41. Wie bereits in Punkt (18) oben angeführt, beschäftigt sich die Entgegenhaltung (5) mit der Rolle von endogen (im Gehirn) erzeugtem Epo im Gehirn selbst. Es wird festgestellt, dass intraventrikulär verabreichtes Epo, das sich wie das im Hirn produzierte Epo, zum Zeitpunkt einer künstlich verursachten ischämischen Attacke bereits im Gehirn befindet, eine neuroprotektive Wirkung auf Neuronen ausübt und diese vor ischämischer Schädigung schützt. Da sich die Entgegenhaltung (5) nicht mit der Therapie eines bereits stattgefundenen Schlaganfalls beschäftigt, war es nicht von Bedeutung, Epo post-ischämisch zu verabreichen.
42. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 ist die Verwendung von Epo zur Herstellung eines Arzneimittels zur **Behandlung** von Schlaganfall beim Menschen. Das impliziert, dass die Patienten bereits einen Schlaganfall erlitten haben. Es ist daher eine zentrale Anforderung an ein potentiell verwendbares therapeutische Mittel, dass es in der Lage sein muss,

seine neuroprotektive Wirkung nach dem Eintritt eines cerebralen Ischämien auslösenden Vorfalls zu entwickeln.

Der Patientengruppe, die bereits einen Schlaganfall erlitten hat, ist von einer anderen Gruppe zu unterscheiden, die aufgrund verschiedener Risikofaktoren als "schlaganfall-gefährdet" angesehen werden kann. Bei den Mitgliedern dieser Gruppe erscheint es ratsam, Substanzen zu verabreichen, die ein Potential besitzen, den Eintritt eines Schlaganfalles zu verhindern und/oder die Folgen eines zu erwartenden Schlaganfalles zu verringern. Die prophylaktische Wirkung eines derart eingesetzten Wirkstoffes erlaubt keine Schlussfolgerung auf dessen Verwendbarkeit zur Therapie eines akuten Schlaganfalles.

43. Die Kammer gelangt daher zu der Überzeugung dass der Fachmann aus der Entgegenhaltung (5) keinen Hinweis erhält, der ihn veranlassen würde die "post-ischämische" Verabreichung von Epo für die Behandlung eines akuten Schlaganfalls beim Menschen in Betracht zu ziehen.

44. Abschließend gelangt die Kammer daher zu der Entscheidung, dass die Lehre der Entgegenhaltung (5), weder für sich alleine noch in Kombination mit der Lehre in einer anderen zitierten Entgegenhaltung, den Fachmann in die Lage versetzt hätte in naheliegender Weise zum Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 zu gelangen.

Die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ sind daher erfüllt.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.

2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz mit der Anordnung zurückverwiesen, das Patent in geändertem Umfang in der folgenden Fassung aufrechtzuerhalten:

Beschreibung: Seiten 3 bis 5, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vom 24. Juli 2008;

Ansprüche: 1 bis 6, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vom 24. Juli 2008;

Figuren: 1 und 2, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vom 24. Juli 2008.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

P. Cremona

U. Kinkeldey