

Interner Verteilerschlüssel:

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

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 4. Juni 2009**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1023/08 - 3.3.04
Anmeldenummer: 98900241.5
Veröffentlichungsnummer: 0989856
IPC: A61K 35/78
Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Verfahren und Stoffe zur Freisetzung eines Wachstumsfaktors aus Endothelzellen, und nach dem Verfahren freigesetzter Wachstumsfaktor sowie seine Verwendung

Anmelderin:

IMMODAL PHARMAKA GESELLSCHAFT m.b.H.

Stichwort:

Wachstumsfaktor/IMMODAL

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56, 123 (2)

Schlagwort:

"Unzulässige Erweiterung - (nein)"
"Neuheit, erfinderische Tätigkeit - (ja)"

Zitierte Entscheidungen:

-

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 1023/08 - 3.3.04

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.04
vom 4. Juni 2009

Beschwerdeführerin:
(Patentanmelderin)

IMMODAL PHARMAKA GESELLSCHAFT m.b.H.
Bundesstraße 44
A-6111 Volders (AT)

Vertreter:

Gangl, Markus
Patentanwälte Torggler & Hofinger
Wilhelm-Greil-Straße 16
Postfach 322
A-6010 Innsbruck (AT)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Prüfungsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
14. November 2007 zur Post gegeben wurde und
mit der die europäische Patentanmeldung
Nr. 98900241.5 aufgrund des Artikels 97(1) EPÜ
1973 zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: M. Wieser
Mitglieder: R. Gramaglia
R. Moufang

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Patentanmelderin (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Entscheidung der Prüfungsabteilung, mit der die europäische Patentanmeldung 98900241.5, mit der Veröffentlichungsnummer WO 98/31378 und dem Titel "Verfahren und Stoffe zur Freisetzung eines Wachstumsfaktors aus Endothelzellen, und nach dem Verfahren freigesetzter Wachstumsfaktor sowie seine Verwendung" gemäß Artikel 97(1) EPÜ 1973 zurückgewiesen wurde.
- II. Die Prüfungsabteilung hat entschieden, dass der Gegenstand von Anspruch 9 aller ihr vorliegenden Anträge, d.h. des Hauptantrages und der Hilfsanträge 1 bis 5, nicht neu im Lichte der Offenbarung in den Entgegenhaltungen (1) und (2) sei (Artikel 54 EPÜ).
- III. In einem Schreiben vom 17. Dezember 2008 beantragte die Beschwerdeführerin die Beschleunigung des Verfahrens.
- Die Kammer teilte ihre vorläufige Meinung in einem Bescheid vom 13. Januar 2009 mit.
- Am 4. Juni 2009 fand eine mündliche Verhandlung statt.
- IV. Die Beschwerdeführerin beantragte, die Zurückweisungsentscheidung aufzuheben und ein Patent auf der Grundlage der Ansprüche 1 bis 6 des in der mündlichen Verhandlung eingereichten neuen Hauptantrages zu erteilen.

V. Die Ansprüche 1 bis 6 des neuen Hauptantrags lauten:

"1. Verfahren zur Freisetzung eines Lymphozytenwachstumsfaktors aus in einem Nährmedium kultivierten Endothelzellen in den Überstand der Endothelzellkultur, indem zumindest ein pentazyklisches Oxindolalkaloid in das Nährmedium zugeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die durch pentazyklische Oxindolalkaloide erzielbare Freisetzung des Lymphozytenwachstumsfaktors durch Zugabe zumindest eines antagonistisch wirkenden, tetrazyklischen Oxindolalkaloids in das Nährmedium begrenzt wird.

3. Verfahren zur Herstellung eines einen Lymphozytenwachstumsfaktor enthaltenden Präparates für die Regulierung der Proliferation von Lymphozyten, wobei eine Endothelzellkultur zumindest mit einem pentazyklischen Oxindolalkaloid versetzt wird, worauf die Endothelzellen den Wachstumsfaktor in den Überstand der Endothelzellkultur freisetzen, und der den Wachstumsfaktor enthaltende Überstand von der Endothelzellkultur getrennt wird.

4. Verwendung des Überstandes einer Endothelzellkultur, die mit zumindest einem pentazyklischen Oxindolalkaloid versetzt wurde, zur Herstellung eines Mittels zur Förderung der Proliferation ruhender und schwach aktivierter Lymphozyten sowie zur Hemmung der Proliferation hochaktivierter und transformierter Lymphozyten.

5. Verwendung des Überstandes einer Endothelzellkultur, die mit zumindest einem pentazyklischen Oxindolalkaloid versetzt wurde, zur Herstellung eines Arzneimittels.

6. Stoffgemisch enthaltend zumindest ein pentazyklisches Oxindolalkaloid als Mittel, das Endothelzellen zur Freisetzung eines Lymphozytenwachstumsfaktors stimuliert, zur Regelung des Lymphozytenwachstums bei krankheitsbedingten oder therapiebedingten Fehlregulationen des Immunsystems."

VI. Diese Entscheidung nimmt Bezug auf folgende Entgegenhaltungen:

(1) WO 86/00524

(2) WO 82/01130

VII. Die Argumente der Beschwerdeführerin können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Ansprüche 1 bis 6 basieren auf der veröffentlichten Anmeldung und entsprechen den Erfordernissen von Artikel 123 (2) EPÜ.

Das Verfahren gemäß Ansprüche 1 bis 3 sowie der dabei als Produkt anfallende Zellkultur-Überstand seien nicht im Stand der Technik offenbart. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 5 sei daher neu im Sinne von Artikel 54 EPÜ. Da die Wirkung pentazyklischer Oxindolalkaloide auf Endothelzellen in keiner der zitierten Entgegenhaltungen erwähnt wird, beruht der Gegenstand dieser Ansprüche auch auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ).

Anspruch 6 beziehe sich auf ein Stoffgemisch zur Anwendung in einem spezifischen therapeutischen Verfahren. Der Gegenstand des Anspruchs sei neu, da weder Entgegenhaltung (1) noch Entgegenhaltung (2) die Verwendung des beanspruchten Stoffgemisches für die in Anspruch 6 offenbarte therapeutische Anwendung offenbarten (Artikel 54 (5) EPÜ).

Die der Erfindung gemäß Anspruch 6 zugrundeliegende Aufgabe, nämlich die Bereitstellung eines Mittels zur Regelung des Lymphozytenwachstums, sei vom Erfindungsgegenstand gemäß der zahlreichen in vitro und in vivo durchgeführten Ausführungsbeispiele glaubhaft gelöst worden.

Weder ausgehend von Entgegenhaltung (1) noch von Entgegenhaltung (2) sei es für einen Fachmann naheliegend gewesen, zum Gegenstand von Anspruch 6 zu gelangen (Artikel 56 EPÜ).

Entscheidungsgründe

Änderungen - Artikel 123(2) EPÜ

1. Die Ansprüche 1 bis 5 basieren auf den Ansprüchen 1 bis 3, 9 und 11 der veröffentlichten Patentanmeldung. Die Freisetzung des Wachstumsfaktors in den Überstand der Endothelzellkultur sowie die Verwendung dieses Überstandes werden durchgehend in den Beispielen der veröffentlichten Anmeldung erwähnt (beginnend auf Seite 8). Die Basis für Anspruch 6 findet sich auf Seite 27, Zeilen 5-7, auf Seite 27, Zeile 34 bis

Seite 28, Zeile 2 und auf Seite 31, Zeilen 33 bis 34 der veröffentlichten Anmeldung.

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

Neuheit - Artikel 54 EPÜ

2. Das Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, wobei Endothelzellen in Gegenwart von zumindest einem pentazyklischen Oxindolalkaloid kultiviert werden, wird in keiner der zitierten Entgegenhaltungen offenbart. Das Verfahren sowie die Verwendung des dabei erhaltenen Zellüberstandes der Endothelzellkultur (Ansprüche 4 und 5) sind somit neu.
3. Anspruch 6 bezieht sich auf ein Stoffgemisch zur Anwendung in einem spezifischen therapeutischen Verfahren. Gemäß Artikel 54 (5) EPÜ ist der Gegenstand eines solchen Anspruchs neu, wenn die spezifische therapeutische Anwendung nicht zum Stand der Technik gehört. Diese Verwendung ist im vorliegenden Fall die "Regelung des Lymphozytenwachstums bei krankheitsbedingten oder therapiebedingten Fehlregulationen des Immunsystems".
4. Die Entgegenhaltung (1) offenbart, dass vor allem pentazyklische Oxindolalkaloide zur unspezifischen Stimulierung des Immunsystems geeignet sind. Mit Hilfe verschiedener Tests wird *in vitro* eine Phagozytosesteigerung nachgewiesen (siehe Tabellen auf den Seiten 23, 25 und 27). Zusätzlich wird auf den Seiten 28 und 29 mittels des ³H-Thymidin-Einbautests *in vitro* die zytotoxische Wirkung pentazyklischer

Oxindolalkaloide auf Tumorzellen erfasst. Dabei wird die Hemmung der DNS-Synthese von Tumorzellen zahlenmäßig durch die veränderten Einbauraten von ^3H -Thymidin in Tumorzellen von Ratten gemessen. Anspruch 7 der Entgegenhaltung (1) offenbart die Verwendung von Präparaten, die pentazyklische Oxindolalkaloide enthalten, als Arzneimittel.

5. Die Zytotoxizität einer chemischen Substanz beschreibt ihre Fähigkeit, Gewebszellen zu schädigen. Der ^3H -Thymidin-Einbautest ist auf dem Gebiet der Tumorummunologie ein weit verbreiteter *in vitro* Test, um diese Fähigkeit einer Substanz zu erfassen. Die in Entgegenhaltung (1) wiedergegebenen Resultate offenbaren nicht, dass pentazyklische Oxindolalkaloide eine Regelung des Lymphozytenwachstums bei Fehlregulationen des Immunsystems bewirken.
6. Dem von der Prüfungsabteilung in der angegriffenen Entscheidung angeführten Argument, wonach es dem Gegenstand des ihr vorliegenden Anspruchs 9 (der dem nunmehrigen Anspruch 6 entsprach) an Neuheit mangle, da dieser nur den Mechanismus der Tumorbehandlung mit pentazyklischen Oxindolalkaloiden offenbare, die schon aus den Entgegenhaltungen (1) und (2) bekannt sei, kann die Kammer nicht zustimmen.

Die in der vorliegenden Anmeldung offenbarte Wirkung pentazyklischer Oxindolalkaloide, nämlich die Regelung des Lymphozytenwachstums bei Fehlregulationen des Immunsystems, ist keine Erklärung des Mechanismus, mit dem diese Substanzen zytotoxisch auf Tumorzellen einwirken, sondern eine davon unabhängige und neue Wirkung, die im Stand der Technik nicht beschrieben ist,

und die den Gegenstand von Anspruch 6 neu gegenüber der Offenbarung in Entgegenhaltung (1) im Sinne des Artikel 54 (5) EPÜ macht.

7. Die Entgegenhaltung (2), die im Gegensatz zur Entgegenhaltung (1) pentazyklische Oxindolalkaloide nicht explizit erwähnt, offenbart zytostatische, kontrazeptive und entzündungshemmende Mittel, die einen gerbstofffreien Extrakt aus *Uncaria tomentosa* enthalten. Selbst wenn man davon ausgeht, dass Extrakte von *Uncaria tomentosa* zwangsläufig ein pentazyklisches Oxindolalkaloid enthalten, was von der Anmelderin bestritten wird, so ergibt eine Prüfung der Offenbarung in Entgegenhaltung (2) folgendes:

Die Entgegenhaltung enthält Untersuchungen bezüglich der Toxizität (Seite 4) und der anti-inflammatorischen Wirkung (Seiten 4 und 5), "orientierende" Untersuchungen bezüglich einer kontrazeptiven Wirkung (Seite 5) sowie Untersuchungen bezüglich der Beeinflussung transformierter Zellen durch die Pflanzenextrakte (Seiten 5 bis 11). Neben den auch in Entgegenhaltung (1) durchgeführten ³H-Thymidin-Einbautests, bei denen die Hemmung der DNS-Synthese von Tumorzellen in Gegenwart verschiedener Pflanzenextrakte gemessen wird, wird auf den Seiten 10 und 11 auch *in vivo* die Wirkung eines erfindungsgemäßen Präparates auf Krebspatienten getestet, die sich einer Bestrahlung oder Zytostatika-Behandlung unterziehen. Es wird festgestellt, dass die Patienten während der Verabreichung der Präparate die Zytostatika besser vertragen und dass es bei einem Melanom-Patienten zu einer Erhöhung der Leukozytenzahl und der Immunglobulinwerte kommt (Seite 11, Zeilen 3 bis 15).

Weder die Erhöhung der Leukozytenzahl noch die erhöhten Immunglobulinwerte können jedoch als zwingender Beleg für eine Regelung des Lymphozytenwachstums (hier eine Steigerung bei einer therapiebedingten Fehlregulation) dienen. Die Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und machen im peripheren Blut eines Erwachsenen etwa 25 bis 40 % der Leukozyten aus. Eine Erhöhung der Immunglobulinwerte deutet nicht notwendigerweise auf eine Regulierung des Lymphozytenwachstums hin, sondern lässt den Fachmann eher auf eine Erhöhung der Aktivität der vorhandenen Lymphozyten schließen.

Auch im Lichte der Offenbarung in Entgegenhaltung (2) gelangt die Kammer zu der Entscheidung, dass die Regelung des Lymphozytenwachstums bei Fehlregulationen des Immunsystems eine neue, im Stand der Technik nicht beschriebene Wirkung pentazyklischer Oxindolalkaloide ist, wodurch der Gegenstand von Anspruch 6 neu im Sinne des Artikel 54 (5) EPÜ ist.

8. Die Ansprüche 1 bis 6 sind daher neu und entsprechen den Erfordernissen von Artikel 54 EPÜ.

Erfinderische Tätigkeit - Artikel 56 EPÜ

9. In der Praxis der Beschwerdekammern wird bei der Prüfung der erfinderischen Tätigkeit in der Regel der Aufgabefö-
Lösungs-Ansatz angewandt. Dieser beinhaltet als ersten Schritt die Bestimmung des nächstliegenden Standes der Technik, der in der Regel ein Dokument des Stands der Technik ist, 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, der also die wenigsten strukturellen Änderungen erfordert (siehe Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA, 5. Auflage 2006, I.D.3.1.)

10. Die Kammer ist der Überzeugung, dass die Anmeldung auf die Bereitstellung von Mitteln und Verfahren zur Regulierung des Lymphozytenwachstums gerichtet ist.

Wie bereits im Kapitel Neuheit (Artikel 54 EPÜ) oben dargelegt, dient keine der im Verfahren zitierten Entgegenhaltungen diesem Zweck.

Im Lichte dieser Situation ist die Kammer der Auffassung, dass die Entgegenhaltung (1), die pentazyklische Oxindolalkaloide enthaltende Arzneimittel zur unspezifischen Stimulierung des Immunsystems offenbart und an Hand von *in vitro* Versuchen die zytotoxische Wirkung der Alkaloide belegt, den nächstliegenden Stand der Technik darstellt. Ausgehend von Entgegenhaltung (1) war es die Aufgabe der Anmeldung, Mittel und Verfahren zur Regelung des Lymphozytenwachstums zur Verfügung zu stellen.

11. Angesichts der in der Anmeldung in den Tabellen 4 bis 16 und in Ausführungsbeispiel 8 gezeigten Ergebnisse ist die Kammer davon überzeugt, dass diese Aufgabe vom Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 gelöst wurde.

12. Weder aus dem nächstliegenden Stand der Technik, Entgegenhaltung (1), noch aus Entgegenhaltung (2) oder einem anderen zitierten Dokument, lässt sich ein Hinweis auf das Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 oder auf

die Verwendung des als Produkt anfallenden Endothelzell-Überstandes entnehmen (Ansprüche 4 und 5).

Auch bezüglich der in Anspruch 6 angeführten spezifischen therapeutischen Anwendung pentazyklischer Oxindolalkaloide, nämlich zur Regelung des Lymphozytenwachstums bei krankheitsbedingten oder therapiebedingten Fehlregulationen des Immunsystems, enthalten die zitierten Entgegenhaltungen keinerlei Information oder Hinweise, die es dem Fachmann ermöglicht hätten, in naheliegender Weise zum beanspruchten Gegenstand zu gelangen.

13. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 6 beruht daher auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.

2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz mit der Anordnung zurückverwiesen, ein Patent auf der Grundlage folgender Unterlagen zu erteilen:

Ansprüche: 1 bis 6 des Hauptantrages, eingereicht in der mündlichen Verhandlung;

Beschreibung: Seiten 1 bis 28 und 30 der veröffentlichten Anmeldung und Seiten 29, 31 und 32, eingereicht in der mündlichen Verhandlung;

Zeichnungen: 1 bis 12 der veröffentlichten Anmeldung.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

P. Cremona

M. Wieser