

**Interner Verteilerschlüssel:**

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

**Datenblatt zur Entscheidung  
vom 4. Februar 2014**

**Beschwerde-Aktenzeichen:** T 1269/09 - 3.3.07

**Anmeldenummer:** 04797849.9

**Veröffentlichungsnummer:** 1686961

**IPC:** A61K9/14, C07K16/28, A61P35/00

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**  
FESTE FORMEN VON ANTI-EGFR-ANTIKÖRPERN

**Anmelder:**  
Merck Patent GmbH

**Stichwort:**

**Relevante Rechtsnormen:**  
EPC Art. 56

**Schlagwort:**  
Erfinderische Tätigkeit - (nein)

**Zitierte Entscheidungen:**

**Orientierungssatz:**



**Beschwerdekammern**  
**Boards of Appeal**  
**Chambres de recours**

European Patent Office  
D-80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0) 89 2399-0  
Fax +49 (0) 89 2399-4465

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1269/09 - 3.3.07

**E N T S C H E I D U N G**  
**der Technischen Beschwerdekammer 3.3.07**  
**vom 4. Februar 2014**

**Beschwerdeführer:** Merck Patent GmbH  
(Anmelder) Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt (DE)

**Vertreter:** Merck Patent GmbH  
64271 Darmstadt (DE)

**Angefochtene Entscheidung:** Entscheidung der Prüfungsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 9. Dezember 2008 zur Post gegeben wurde und mit der die europäische Patentanmeldung Nr. 04797849.9 aufgrund des Artikels 97 (2) EPÜ zurückgewiesen worden ist.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender:** J. Riolo  
**Mitglieder:** R. Hauss  
P. Schmitz

## Sachverhalt und Anträge

I. Die Beschwerde der Patentanmelderin (im folgenden Beschwerdeführerin genannt) richtet sich gegen die am 9. Dezember 2008 zur Post gegebene Entscheidung der Prüfungsabteilung, mit welcher die Europäische Patentanmeldung Nr. 04 797 849.9 zurückgewiesen wurde.

Der angefochtenen Entscheidung liegt als einziger Antrag ein mit Schreiben vom 11. Juni 2008 vorgelegter Anspruchssatz mit zwölf Ansprüchen zugrunde.

Die unabhängigen Ansprüche 1 und 4 lauten wie folgt:

"1. Kristall eines anti-EGFR-Antikörpers und/oder einer seiner Varianten und/oder Fragmente, welcher durch Auflösen oder Suspendieren in wässrigem Medium zu biologisch aktivem Antikörperprotein führt, dadurch gekennzeichnet, dass der anti-EGFR-Antikörper Mab C225 (Cetuximab) oder Mab h425 (EMD72000) ist."

"4. Verfahren zur Herstellung eines Kristalls nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der in wässriger Lösung gelöste oder suspendierte Antikörper und/oder eine seiner Varianten und/oder Fragmente durch ein Präzipitationsreagenz ausgefällt werden und das Ausfällungsprodukt abgetrennt wird."

II. Die folgenden Entgegenhaltungen wurden unter anderen im Prüfungsverfahren genannt:

D2: WO 03/053465 A2

D5: WO 03/007988 A1

D6: European Journal of Cancer 37 (2001), S16-S22

D7: Clinical Therapeutics 23(8) (08/2003), 2121-2137

D8: WO 2002/072636 A2

III. In der angefochtenen Entscheidung befand die Prüfungsabteilung, der beanspruchte Gegenstand beruhe ausgehend von der technischen Lehre der Entgegenhaltung D8 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Im einzelnen führte die Prüfungsabteilung dazu aus, die Entgegenhaltung D8 offenbare verschiedene Kristallisationsverfahren, die erfolgreich auf verschiedene Antikörper angewendet worden seien. Die Ansprüche 1 und 4 unterschieden sich von dem in D8 dargestellten Stand der Technik dadurch, dass ein weiterer Antikörper kristallisiert werde. Da Cetuximab und Mab h425 aus dem Stand der Technik D2 bis D7 bekannt seien und das Vorliegen in Kristallform keine überraschende technische Wirkung bedinge, sei die Auswahl dieser Antikörper willkürlich und deshalb nicht geeignet, eine erfinderische Tätigkeit herzustellen.

IV. Die Beschwerdeführerin legte gegen die Zurückweisung der Anmeldung Beschwerde ein und legte zusammen mit der Beschwerdebegründung vom 2. April 2009 einen geänderten Anspruchssatz mit acht Ansprüchen als einzigen Antrag vor.

Die unabhängigen Ansprüche 1 und 2 lauten wie folgt:

"1. Verfahren zur Herstellung eines Kristalls von Mab C225 (Cetuximab), welcher durch Auflösen oder Suspendieren in wässrigem Medium zu biologisch aktivem Antikörperprotein führt, dadurch gekennzeichnet, dass dem in wässriger Lösung gelösten oder suspendierten Antikörper ein Präzipitationsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ammoniumsulfat, Natriumacetat, Natriumcitrat, Kaliumphosphat, PEG, Ethanol und deren Mischungen, in Gegenwart eines geeigneten Puffers zugesetzt wird, der Antikörper ausgefällt wird und das Ausfällungsprodukt abgetrennt wird."

"2. Kristalls von Mab C225 (Cetuximab), welcher durch Auflösen oder Suspendieren in wässrigem Medium zu biologisch aktivem Antikörperprotein führt, erhältlich nach einem Verfahren nach Anspruch 1."

- V. Die Beschwerdeführerin beantragte, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und ein Patent mit den Ansprüchen 1 bis 8, eingereicht mit Schreiben vom 2. April 2009, zu erteilen.
- VI. In ihrer Antwort auf die Ladung zur mündlichen Verhandlung vor der Beschwerdekammer teilte die Beschwerdeführerin mit Schreiben vom 13. August 2013 weiterhin lediglich mit, sie werde an der mündlichen Verhandlung nicht teilnehmen und beantrage eine Entscheidung nach Aktenlage.
- VII. Die mündliche Verhandlung fand am 4. Februar 2014 in Abwesenheit der Beschwerdeführerin statt.
- VIII. In ihrer schriftlichen Beschwerdebeurteilung argumentierte die Beschwerdeführerin wie folgt:

Die technische Aufgabe der Anmeldung bestehe darin, Kristalle von Cetuximab für pharmazeutische Anwendungen zur Verfügung zu stellen, die durch Auflösen oder Suspendieren in wässrigem Medium zu biologisch aktivem Antikörperprotein führten, und ein entsprechendes Herstellungsverfahren zur Verfügung zu stellen, das ohne den Einsatz von pharmakologisch bzw. toxikologisch bedenklichen Agenzien auskomme, eine hohe Ausbeute und eine hohe Reinheit des Produkts biete und einfach, zeitsparend und kostengünstig durchzuführen sei.

Die Lösung der technischen Aufgabe bestehe in dem in Anspruch 1 definierten Verfahren, das zu den in Anspruch 2 definierten Kristallen von biologisch

aktivem Antikörperprotein führe, welche direkt für pharmazeutische Anwendungen verwendet werden könnten.

Diese Lösung sei auch in Kenntnis der technischen Lehre von D8 nicht offensichtlich, da diese Entgegenhaltung zwar die Herstellung von Kristallen anderer Antikörper offenbare, aber keinen Hinweis auf Cetuximab liefere. Bei Antikörpern handle es sich um große, komplexe Proteine, weshalb die Übertragbarkeit des beschriebenen Kristallisationsverfahrens auf weitere Antikörper anders als in D8 dargestellt nicht selbstverständlich sei. Die Kristallisationsbedingungen müssten vielmehr im jeweiligen Einzelfall aufwendig ermittelt werden.

Durch den Wortlaut von Anspruch 1 sei das beanspruchte Herstellungsverfahren auf die ausschließliche Verwendung der wässrigen Antikörperlösung bzw. -suspension und des spezifizierten Präzipitationsreagenzes in Gegenwart eines geeigneten Puffers eingeschränkt. Dadurch sei im Gegensatz zu den in D8 beschriebenen Kristallisationsprotokollen die Verwendung toxikologisch bedenklicher Agenzien ausgeschlossen.

In der Entgegenhaltung D8 sei im übrigen nicht gezeigt worden, dass generell nach dem Wiederauflösen der Antikörperkristalle die biologische Wirksamkeit erhalten bleibe. Dies sei lediglich belegt für spezielle, nach einem bestimmten Herstellungsverfahren erzeugte Kristalle von Rituximab. Mit Beispiel 7 der Anmeldung sei dagegen die Nativität erfindungsgemäßer Kristalle eindeutig nachgewiesen.

Beispiel 8 der Anmeldung, das einen Vergleichsversuch zu dem Verfahren gemäß D8 beschreibe, lasse es außerdem als fraglich erscheinen, ob mit dem in D8 offenbarten Verfahren überhaupt Antikörperkristalle erhalten würden und nicht lediglich Einschlüsse des Antikörperproteins in Kristalle des Lösungsmittels.

## **Entscheidungsgründe**

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Erfinderische Tätigkeit

### *Vorliegende Anmeldung*

- 2.1 Die vorliegende Anmeldung hat sich zum Ziel gesetzt, stabile feste Formen von Antikörpern - insbesondere anti-EGFR-Antikörpern wie Mab C225 oder Mab h425 - herzustellen, ohne dass die biologische Aktivität der Antikörper dabei gemindert wird.
- 2.2 Die Ansprüche 1 und 2 des vorliegenden Antrags sind auf ein Verfahren zur Herstellung eines Kristalls des Antikörpers Mab C225 (Cetuximab) und den nach diesem Verfahren erhältlichen Kristall gerichtet. Bei dem beanspruchten Herstellungsverfahren wird dem in wässriger Lösung vorliegenden Antikörper in Gegenwart eines geeigneten Puffers ein Präzipitationsreagenz zugesetzt, der Antikörper wird ausgefällt und das Ausfällungsprodukt abgetrennt. Zusätzlich ist in Anspruch 1 festgelegt, dass obligatorisch ein Präzipitationsreagenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ammoniumsulfat, Natriumacetat, Natriumcitrat, Kaliumphosphat, PEG, Ethanol und deren Mischungen zum Einsatz kommt. Der Kristall ist weiterhin dadurch definiert, dass er durch Auflösen oder Suspendieren in wässrigem Medium zu biologisch aktivem Antikörperprotein führt.

### *Stand der Technik*

- 2.3 Wie in der vorliegenden Anmeldung auf Seite 6 erwähnt wird, sind Formulierungen von Cetuximab aus dem Stand

der Technik, beispielsweise aus den Entgegenhaltungen D2 (lyophilisierte Zubereitungen) und D5 (flüssige Formulierungen) bekannt. Die Entgegenhaltungen D6 und D7 enthalten Angaben zu bekannten Indikationen von Cetuximab bei der Krebsbehandlung. Kristalle von Cetuximab werden in diesen Entgegenhaltungen nicht offenbart.

2.4 Die Entgegenhaltung D8 offenbart Kristalle von Antikörpern (D8: Anspruch 1) und ein Verfahren zur Kristallisation eines Antikörpers, bei welchem in einer Ausführungsform eine Lösung des Antikörpers mit einem Kristallisations-Puffer (crystallization buffer) vermischt wird, welcher PEG (Polyethylenglykol) enthält, und sodann das Gemisch in Bewegung gehalten wird, bis sich Kristalle bilden (D8: Anspruch 53). PEG ist in der Entgegenhaltung D8 als Fällungsreagenz beschrieben (vgl. D8, Seite 101, Zeile 29 bis Seite 102, Zeile 3). Gemäß der Lehre von D8 sollen die Antikörperkristalle biologisch aktiv und für biomedizinische Anwendungen geeignet sein (vgl. D8: Seite 7, Absatz 1). In einer Vielzahl von Ausführungsbeispielen wird insbesondere die Herstellung von Kristallen der Antikörper Rituximab, Trastuzumab und Infliximab unter Einsatz von PEG-haltiger Pufferlösung beschrieben, wobei die Bedingungen in weitem Rahmen variiert werden konnten. Cetuximab wird in der Entgegenhaltung D8 nicht erwähnt.

2.5 In der angefochtenen Entscheidung wurde die Entgegenhaltung D8 als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Die Beschwerdeführerin hat dem nicht widersprochen. Die Kammer ist übereinstimmend mit der Prüfungsabteilung der Auffassung, dass D8 einen geeigneten Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit darstellt.



*Technische Aufgabe und Lösung*

2.6 Das in Anspruch 1 definierte Herstellverfahren und die in Anspruch 2 definierten Kristalle unterscheiden sich gegenüber der Offenbarung der Entgegenhaltung D8 dadurch, dass es sich bei dem zu kristallisierenden bzw. als Kristall vorliegenden Antikörper um Cetuximab handelt. Im Ergebnis wird also ein weiterer Antikörper zur Kristallisation gebracht und in kristalliner Form zur Verfügung gestellt.

Ausgehend von der technischen Lehre der Entgegenhaltung D8 besteht die den Ansprüchen 1 und 2 zugrundeliegende technische Aufgabe somit darin, Kristalle eines weiteren Antikörpers und ein entsprechendes Kristallisationsverfahren zur Verfügung zu stellen.

2.7 Unter Berücksichtigung der Ausführungsbeispiele 2, 3 und 6 der vorliegenden Anmeldung, welche die Kristallisation von Erbitux<sup>TM</sup> (identisch mit Cetuximab, vgl. Beschreibung der Anmeldung: Seite 12, Zeile 19) und die mikroskopische Untersuchung der Kristallform beschreiben, ist die Kammer überzeugt, dass Kristalle von Cetuximab wie beansprucht erhalten werden können. Bei den gemäß den Beispielen 2 und 3 der Anmeldung verwendeten Fällungsreagenzien handelt es sich um Ammoniumsulfat bzw. Ethanol; als Puffer wurde Phosphatpuffer bei pH 8,0 oder Citratpuffer bei pH 5,5 verwendet. Es besteht kein konkreter Anlass, daran zu zweifeln, dass auch die anderen in Anspruch 1 genannten Fällungsreagenzien oder andere geeignete Pufferungsbedingungen zu dem gewünschten Ergebnis führen. Die Kammer geht daher davon aus, dass die technische Aufgabe durch das in Anspruch 1 definierte Kristallisationsverfahren und den mit diesem Verfahren erhältlichen Kristall gemäß Anspruch 2 gelöst wird.

*Naheliegen der Lösung*

- 2.8 In der Entgegenhaltung D8 wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das darin beschriebene Verfahren und die beispielhaft beschriebenen Kristallisationsbedingungen im Prinzip auf jeden klinisch relevanten Antikörper anwendbar sind, unter anderem auch auf anti-EGFR-Antikörper (vgl. D8: Beispiel 38 sowie Seite 59, Zeilen 6 bis 17).
- 2.9 Wie aus den Entgegenhaltungen D2 und D5 bis D7 ersichtlich ist, ist Cetuximab ein dem Fachmann bekannter klinisch relevanter anti-EGFR-Antikörper (D2: Seite 1, Absatz 3; D5: Seite 1, Zeilen 1 bis 22; D6: Zusammenfassung und Tabelle 1; D7: Tabelle I).
- 2.10 Somit führt die technische Lehre von D8, kombiniert mit der Lehre jeder der Entgegenhaltungen D2, D5, D6 oder D7, den Fachmann ohne erfinderisches Zutun unmittelbar zu dem in den Ansprüchen 1 und 2 beanspruchten Gegenstand und damit zur Lösung der technischen Aufgabe. Die Auswahl von Cetuximab aus den dem Fachmann bekannten anti-EGFR-Antikörpern ist dabei nicht mit einer unerwarteten technischen Wirkung verbunden und ist deshalb als willkürlich zu betrachten.
- 2.11 Infolgedessen kommt die Kammer zu dem Schluss, dass der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 56 EPÜ beruht.

*Gegenargumente der Beschwerdeführerin*

- 2.12 Ausschluss bestimmter Zusätze
- 2.12.1 Die Beschwerdeführerin vertrat die Auffassung, das beanspruchte Verfahren biete im Gegensatz zu den in D8 beschriebenen Herstellprotokollen den Vorteil, dass auf

den Zusatz toxikologisch bedenklicher Agenzien verzichtet werde, die ansonsten im Hinblick auf die beabsichtigte medizinische Verwendung der Kristalle mit aufwendigen Verfahren entfernt werden müssten oder die sich schlimmstenfalls gar nicht rückstandslos entfernen ließen.

Als Beispiele für in D8 verwendete "bedenkliche" Agenzien nannte die Anmelderin Hilfsstoffe wie CHES, Imidazol, Tris, Mangan(II)-chlorid, Zink(II)-chlorid, Kupfer(II)-sulfat, 2-Propanol, 2-Methoxy-2,4-pentandiol, HEPES, Lithiumsulfat, Glycerin, EDTA, Ethoxyethanol oder Polysorbate (Tween).

- 2.12.2 Im Rahmen des von den Beschwerdekammern zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit herangezogenen Aufgabelösungs-Ansatzes kann ein angeblicher Vorteil in Form einer bestimmten technischen Wirkung nur dann bei der Ermittlung der einem Patentanspruch zugrundeliegenden technischen Aufgabe und damit für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit in Betracht gezogen werden, wenn diese technische Wirkung auf ein technisches Merkmal des betroffenen Patentanspruchs zurückgeht.
- 2.12.3 Gemäß der Definition von Anspruch 1 wird dem Antikörper in wässriger Lösung ein aus einer Liste von Substanzen ausgewähltes Fällungsreagenz in Gegenwart eines geeigneten Puffers zugesetzt. Infolgedessen ist die Anwesenheit von Wasser, Puffersubstanz und mindestens einem der aufgelisteten Fällungsreagenzien zwingend erforderlich, was aber nicht bedeutet, dass andere Substanzen abwesend sein müssen. Es werden weder bestimmte Puffersubstanzen (wie beispielsweise Tris, HEPES oder CHES) ausgeschlossen, noch wird die Anwesenheit weiterer Hilfsstoffe in der wässrigen Lösung ausgeschlossen. Auch ist die Zugabe weiterer Fällungsreagenzien und Hilfsstoffe zusätzlich zu einem

der in Anspruch 1 aufgeführten obligatorischen Fällungsreagenzien vom Wortlaut nicht ausgeschlossen. Diese Auslegung wird darüber hinaus auch durch die in der Beschreibung enthaltenen Angaben bestätigt. Die wässrige Lösung gemäß Anspruch 1 basiert auf einem wässrigen Medium, das auf Seite 10, Zeilen 23 bis 29 der Anmeldung wie folgt definiert wird: "Wasser oder Gemische von Wasser mit geeigneten inerten Lösungsmitteln und anderen in Beispiel 1 genannten Agenzien..., wie beispielsweise Puffer, Stabilisatoren oder Hilfsstoffe, mit der Eigenschaft, dass erfindungsgemäße wässrige Medien allein nicht zur Ausfällung oder Kristallisation des Antikörpers führen, sondern eine Ausfällung oder Kristallisation erst durch Zusatz von erfindungsgemäßen Präzipitationsreagenzien erfolgt." Beispiel 1 nennt über drei Seiten hinweg eine Vielzahl erfindungsgemäß geeigneter Hilfsstoffe und Fällungsreagenzien, darunter auch Imidazol, Zinksalze, Tween, Tris, Glycerin und EDTA. Auf Seite 17 der Anmeldung wird weiter ausgeführt, wie ein zu kristallisierendes Batch unter Zusatz der in Beispiel 1 genannten Hilfsstoffe, Stabilisatoren, Puffer und Fällungsreagenzien hergestellt werden kann.

Da der Wortlaut der Ansprüche 1 und 2 die Anwesenheit weiterer Hilfsstoffe und Zusätze nicht ausschließt und da somit der angebliche Vorteil der Vermeidung bestimmter Zusätze keine Entsprechung in den technischen Merkmalen der Ansprüche findet, kommt die Kammer zu dem Schluss, dass dieser behauptete Vorteil nicht zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit herangezogen werden kann.

2.13 Zweifel an der technischen Lehre der Entgegenhaltung D8

2.13.1 Die Beschwerdeführerin führte weiter aus, der in der Anmeldung in Beispiel 8 beschriebene Vergleichsversuch

mit der Entgegenhaltung D8 zeige, dass es fraglich sei, ob nach allen in D8 offenbarten Verfahren tatsächlich Antikörperkristalle erhalten würden und nicht nur Einschlüsse des Antikörperproteins in Kristalle des Lösungsmittels. Dass die Antikörper als Kristalle erhalten würden, sei lediglich für Kristalle von Rituximab und Trastuzumab erwiesen, die nach den Herstellungsprotokollen gemäß den Ausführungsbeispielen 21 und 31 von D8 hergestellt wurden.

Außerdem sei in der Entgegenhaltung D8 - außer im Fall der gemäß Ausführungsbeispiel 21 hergestellten Rituximab-Kristalle - nicht bewiesen worden, dass die biologische Aktivität des Proteins nach der Kristallisation erhalten bleibe. Dagegen werde in Beispiel 7 der vorliegenden Anmeldung die Nativität erfindungsgemäßer Kristalle nachgewiesen.

Folglich wären nach Auffassung der Beschwerdeführerin das Vorliegen von echten Antikörperkristallen und der Erhalt der biologischen Aktivität als weitere Unterscheidungsmerkmale des beanspruchten Gegenstands gegenüber dem Stand der Technik D8 anzusehen, die als solche im Rahmen des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit herangezogen werden könnten.

2.13.2 Die Kammer kann sich dieser Sichtweise aus den folgenden Gründen nicht anschließen:

Die Lehre der Entgegenhaltung D8 betrifft speziell die Herstellung von Kristallen von Antikörpern (vgl. D8: Seite 7, Zeilen 2 bis 8). In den Ausführungsbeispielen wird häufig eine Ausbeute an kristallinem Antikörper angegeben und/oder die Kristallform beschrieben. Die Abbildungen 1, 3 und 5 bis 7 der Entgegenhaltung D8 zeigen Kristalle der Antikörper Rituximab, Trastuzumab und Infliximab, die gemäß den Ausführungsbeispielen 6,

28, 31, 32 und 37 unter Verwendung eines Puffers und mit PEG als Fällungsreagenz erhalten wurden (vgl. D8: Seite 10, Zeile 15 bis Seite 11, Zeile 7). Kristalle von Rituximab und Trastuzumab, die gemäß den Beispielen 1, 21 und 31 erhalten wurden, wurden für weitere Tests herangezogen und zeigten die Eigenschaften der Antikörper.

In Beispiel 8 der vorliegenden Anmeldung, das angeblich einen Vergleichsversuch mit der Entgegenhaltung D8 darstellt, fehlt jede Angabe dazu, welche Versuchsbedingungen gewählt wurden, welcher Antikörper zur Kristallisation gebracht werden sollte bzw. mit welchem in D8 beschriebenen Versuchsprotokoll der Vergleich erfolgen sollte. Es wird lediglich erwähnt, dass Citratpuffer eingesetzt wurde. Da die vorliegenden Angaben somit nicht ausreichen, um weitere Schlussfolgerungen zu erlauben, hat Beispiel 8 der Anmeldung keinerlei Aussagekraft und kann nicht dazu dienen, die technische Lehre der Entgegenhaltung D8 in Zweifel zu ziehen.

Unter diesen Umständen besteht keine Veranlassung, daran zu zweifeln, dass mit dem Verfahren der Entgegenhaltung D8 wie dort angegeben Antikörper in kristalliner Form erhalten werden. Das Vorliegen von Antikörperkristallen ist infolgedessen nicht als Unterscheidungsmerkmal der vorliegenden Ansprüche gegenüber der Entgegenhaltung D8 zu werten.

Da die kristallinen Antikörper für medizinische Zwecke eingesetzt werden sollen, ist weiter auch der Erhalt der biologischen Aktivität bzw. der nativen Tertiärstruktur der Proteine ein wesentlicher Aspekt der technischen Lehre von D8. Die Entgegenhaltung D8 enthält hierzu umfangreiche Untersuchungen, die in den Ausführungsbeispielen 44 bis 57 wiedergegeben sind.

Untersucht wurden dabei Kristalle von Rituximab und Trastuzumab, die gemäß Beispiel 1, 21 oder 31 hergestellt worden waren. Alle in D8 beschriebenen Ergebnisse legen nahe, dass die Struktur und Aktivität der Antikörper durch die Kristallisation nicht in unerwünschter Weise verändert wurde. Es gibt keinen konkreten Anlass, daran zu zweifeln, dass diese Ergebnisse auch für weitere gemäß D8 hergestellte Kristalle repräsentativ sind.

Somit stellt die in den vorliegenden Ansprüchen 1 und 2 definierte Eigenschaft der Antikörperkristalle, nach Auflösen oder Suspendieren zu biologisch aktivem Antikörperprotein zu führen, kein Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Offenbarung der Entgegenhaltung D8 dar und kann deshalb nicht zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit herangezogen werden.

Ergänzend ist anzumerken, dass in der vorliegenden Anmeldung diese Eigenschaft zwar als einschränkendes Merkmal in den Ansprüchen genannt, aber nicht in Ausführungsbeispielen belegt wird. Das von der Beschwerdeführerin in diesem Zusammenhang genannte Beispiel 7 der Anmeldung betrifft Präzipitate und nicht Kristalle von Antikörpern und ist daher als Beleg für die Nativität der anspruchsgemäß hergestellten Kristalle ungeeignet.

- 2.14 Zweifel an der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus D8
- 2.14.1 Die Beschwerdeführerin war außerdem der Auffassung, die in D8 offenbarten Verfahren seien keineswegs auf alle denkbaren therapeutischen Antikörper übertragbar. Vielmehr müssten für jeden einzelnen spezifischen Antikörper die Bedingungen der Kristallisation durch aufwendige experimentelle Arbeiten ermittelt werden, weil es sich bei Antikörpern um große, komplexe dreidimensionale Proteine handle, die sich hinsichtlich

ihrer Größe, Proteinstruktur, Glykosylierung und strukturellen segmentalen Flexibilität und damit auch bezüglich der Kristallisationsbedingungen deutlich voneinander unterschieden. Demgemäß offenbare die Entgegenhaltung D8 für die drei konkret offenbarten Antikörper wenige spezielle Verfahren, die auf den jeweiligen Antikörper zugeschnitten seien.

2.14.2 In diesem Zusammenhang hat bereits die Prüfungsabteilung darauf hingewiesen, dass D8 eine Vielzahl von Protokollen offenbart und drei Antikörper auch tatsächlich zur Kristallisation bringt. Dabei wurden die Bedingungen zudem in weitem Rahmen variiert, wobei in jedem Fall Kristalle erhalten wurden. Beispielsweise wurden Typ und Konzentration des Polyethylenglykols, der verwendete Puffer und der pH-Wert variiert (vgl. D8: Beispiele 1-3, 6-9, 31-33, 35, 37). Diese Variationsbreite findet ihre Entsprechung auch in den Ansprüchen der Entgegenhaltung D8 (vgl. die Ansprüche 43 bis 59). Die Anwesenheit spezieller Hilfsstoffe wird dabei nicht obligatorisch verlangt. Der Fachmann würde hieraus entnehmen, dass die Verfahrensansprüche einen allgemeinen Rahmen vorgeben und dass eine eventuell gewünschte Optimierung der Kristallisationsbedingungen im Einzelfall durch routinemäßiges Screening erfolgen kann.

D8 ermutigt den Leser ausdrücklich dazu, das beschriebene allgemeine Kristallisationsverfahren auf andere Antikörperkristalle anzuwenden und nennt in diesen Zusammenhang insbesondere auch Anti-EGFR-Antikörper, zu denen Cetuximab bekanntermaßen zu rechnen ist. Des Weiteren ist festzustellen, dass es sich bei den drei in den Ausführungsbeispielen von D8 verwendeten Antikörpern Rituximab, Trastuzumab und Infliximab ebenso wie bei Cetuximab um monoklonale



Antikörper vom IgG1-kappa-Typ mit vergleichbarer Größe handelt.

Der Fachmann würde in Kenntnis der technischen Lehre von D8 und insbesondere bei Auswahl eines ähnlichen Antikörpers durchaus erwarten, mit dem beschriebenen Verfahren erfolgreich die gewünschten Kristalle herstellen zu können. Falls spezielle Anpassungen erforderlich sein sollten, so würden diese selbst bei eventuell hohem experimentellem Aufwand zur Ermittlung der günstigsten Kristallisationsbedingungen in den Rahmen der üblichen Routinetätigkeit des Fachmanns fallen.

Schließlich ist auch das in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung beanspruchte Verfahren nur durch sehr allgemein gehaltene Angaben definiert; insbesondere sind pH-Wert, Puffersubstanzen, Typ und Konzentration von PEG als Fällungsreagenz nicht festgelegt. Der vorliegende Anspruch 1 weist also keine technischen Merkmale auf, die eine spezielle Anpassung des Verfahrens unter Aufwendung erfinderischer Tätigkeit widerspiegeln würden. Das weist darauf hin, dass auch die Beschwerdeführerin bei der Abfassung ihres Anspruchs davon ausging, das Verfahren führe innerhalb der beanspruchten Breite ohne weitere spezielle Anpassungen zu den erwünschten Kristallen. Ebenso wenig finden sich im experimentellen Teil der Beschreibung Hinweise auf besondere Erfordernisse zur Anpassung des Verfahrens auf den Wirkstoff.

Die Kammer ist aus diesen Gründen der Auffassung, dass der Fachmann keinen Anlass gehabt hätte, an der Übertragbarkeit der technischen Lehre von D8 auf Cetuximab zu zweifeln, so dass dieses Argument der Beschwerdeführerin nicht das Naheliegen der Kombination

der Entgegenhaltungen D8 mit einer der Entgegenhaltungen D2, D5, D6 oder D7 in Zweifel ziehen kann.

3. Angesichts der Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Ansprüche 1 und 2 (vgl. Absatz 2.11) hat die Kammer keinen Anlass, weitere Ansprüche des vorliegenden Antrags zu prüfen.

### **Entscheidungsformel**

#### **Aus diesen Gründen wird entschieden:**

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:



L. Fernández Gómez

J. Riolo

Entscheidung elektronisch als authentisch bestätigt