

Interner Verteilerschlüssel:

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

E N T S C H E I D U N G
vom 24. Oktober 2002

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0066/99 - 3.3.2

Anmeldenummer: 89901933.5

Veröffentlichungsnummer: 0398935

IPC: A61K 49/00

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Ultraschallkontrastmittel, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Diagnostika und Therapeutika

Patentinhaber:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Einsprechender:

- (01) Nycomed Imaging AS
(02) Acusphere, Inc.

Stichwort:

Ultraschallkontrastmittel/SCHERING

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 56

Schlagwort:

"Erfinderische Tätigkeit - nein - naheliegende Verwendung vaskulär injizierbarer Mikropartikel als Bestandteil eines Kontrastmittels zur Ultraschalldiagnose"

Zitierte Entscheidungen:

-

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0066/99 - 3.3.2

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2
vom 24. Oktober 2002

Beschwerdeführer: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
(Patentinhaber) D-13342 Berlin (DE)

Vertreter: Lederer, Franz, Dr.
Lederer & Keller
Patentanwälte
Prinzregentenstraße 16
D-80538 München (DE)

Beschwerdegegner: Nycomed Imaging AS
(Einsprechender 01) Nycovei 1-2
P.O. Box 4220mTorshov
N-0401 Oslo (NO)

Vertreter: Marsden, John Christopher
Frank B. Dehn & Co.
European Patent Attorneys
179 Queen Victoria Street
London EC4V 4EL (GB)

(Einsprechender 02) Acusphere, Inc.
c/o MBRI Innovation Center
One Innovation Drive
Worcester MA 01605 (US)

Vertreter: Bassett, Richard Simon
Eric Potter Clarkson
Park View House
58 The Ropewalk
Nottingham NG1 5DD (GB)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 7. Dezember 1998 zur Post gegeben wurde und mit der das europäische Patent Nr. 0 398 935 aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ widerrufen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: G. F. E. Rampold
Mitglieder: U. Oswald
S. U. Hoffmann

Sachverhalt und Anträge

- I. Auf die europäische Patentanmeldung Nr. 89 901 933.5 basierend auf der internationalen Patentanmeldung WO 89/06978 betreffend "Ultraschallkontrastmittel, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Diagnostika und Therapeutika" wurde das europäische Patent Nr. 0 398 935 auf der Grundlage von vierzehn Ansprüchen erteilt. Anspruch 1 lautete wie folgt:

"Ultraschallkontrastmittel bestehend aus Mikropartikeln dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel aus synthetischen bioabbaubaren Polymeren und einem Gas und/oder einer Flüssigkeit mit einem Siedepunkt unter 60 °C bestehen."

- II. Gegen das erteilte Patent hatten die vormalige Einsprechende 01, die Nycomed Imaging AS, die mit Schriftsatz, datiert 4. Juni 1998, ihren Einspruch zurückgezogen hat, und die Beschwerdegegnerin (Einsprechende 02) mit Bezug auf Artikel 100 a) EPÜ wegen mangelnder Neuheit, mangelnder erfinderischer Tätigkeit und mangelnder gewerblicher Anwendbarkeit des Gegenstandes des Streitpatentes sowie wegen mangelnder Offenbarung der Erfindung unter Artikel 100 b) Einspruch eingelegt und zur Stützung des Einspruches sowie im weiteren Verfahren unter anderem auf die Entgegenhaltungen

- (1) EP-A-0 224 934
- (2) DE-A-3 341 001
- (3) EP-A-0 123 235
- (4) WO-A-85/02772
- (6) EP-A-0 212 568
- (22) Pharmaceutical Research, Band 5, No. 1, 1988, Seiten 21 bis 30 (Auslieferungsdatum 23. Januar 1988);

- (23) EP-A-0 077 752
- (24) EP-A-0 122 624
- (25) International Journal of Pharmaceutics,
27 (1985), Seiten 145 bis 155;
- (26) Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 73,
No. 12, Dezember 1984;
- (31) J. Acoust. Soc. Am. 74(3), September 1983,
Seiten 1006 bis 1012;
- (36) Pharmaceutical Technology, November 1984,
Seiten 26 bis 36;
- (40) "Microencapsulation and Related Drug Processes",
Kapitel 10: "Polymerization Procedures for
Biodegradable Micro- and Nanocapsules and
Particles, (1984), Seiten 219 bis 240,

Bezug genommen.

III. Die Einspruchsabteilung hat mit der am 7. Dezember 1998 zur Post gegebenen Entscheidung das Patent unter Artikel 102 (1) EPÜ widerrufen und dies unter anderem wie folgt begründet:

Der Einspruchsgrund unter Artikel 100 b) EPÜ könne nicht zum Tragen kommen, da *"allein aus der Tatsache, daß das Ultraschallkontrastmittel für die Vergleichsversuche bereitgestellt werden konnte,"* sich die Folgerung ergebe, *"daß die Erfindung ausführbar" sei.*

Die Gesamtheit der beanspruchten Merkmalskombination sei dem genannten Stand der Technik nicht zu entnehmen und somit sei dem Gegenstand von Anspruch 1 die Neuheit im Rahmen von Artikel 54 EPÜ zuzuerkennen. Insbesondere könne eine Kombination der Entgegenhaltung (4) mit der dort als Querverweis genannten Veröffentlichung (31) nicht weiterhelfen, da letztere lediglich Glaspartikel, Latexpartikel und Wasserstoffgasblasen offenbarten, die nicht als "synthetisch bioabbaubare Polymere" gemäß Anspruch 1 gelten könnten.

Zur Frage der erfinderischen Tätigkeit sei die Entgegenhaltung (4) als nächstkommender Stand der Technik heranzuziehen.

Hiervon unterscheide sich der Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents lediglich darin, daß das bioabbaubare Polymere ein synthetisches sei, was bewirke, daß das Ultraschallkontrastmittel keine allergenen Eigenschaften aufweise.

Bei Betrachtung des im Streitpatent gemäß Beispiel 1 verwendeten Polylactids, welches bereits in der Entgegenhaltung (40) als nicht toxisch und selten bioinkompatibel, also auch selten allergen, dargestellt werde, sei klar, daß der Fachmann aus der Entgegenhaltung (4) lediglich die entsprechenden Passagen zur Ultraschalldiagnostik und Polymeren in naheliegender Weise auszuwählen habe, um zur Erfindung des Streitpatents zu gelangen.

IV. Die Beschwerdeführerin hat gegen diese Entscheidung Beschwerde erhoben.

V. Am 24. Oktober 2002 hat eine mündliche Verhandlung vor der Beschwerdekammer stattgefunden, zu deren Beginn die Beschwerdegegnerin vorgetragen hat, daß mit Ausnahme der Einwendungen zur mangelnden erfinderischen Tätigkeit unter Artikel 100 a) in Verbindung mit Artikel 56 EPÜ, die übrigen Beanstandungen unter dem Artikel 100 a) und b) EPÜ nicht weiter verfolgt würden.

Im Verlaufe der mündlichen Verhandlung hat die Beschwerdeführerin alle Stoffansprüche fallengelassen und einen einzigen Antrag umfassend auf eine Verwendung gerichtete Ansprüche 1 bis 4 überreicht. Anspruch 1 dieses Anspruchssatzes lautet wie folgt:

"Verwendung von Mikropartikeln bestehend aus a) synthetischen bioabbaubaren Polymeren aus der Gruppe bestehend aus Polyestern von α , β , γ oder ϵ -Hydroxycarbonsäuren und Polyalkylcyanoacrylaten und b) einem Gas und/oder einer Flüssigkeit mit einem Siedepunkt unter 60 °C zur Herstellung eines Präparates für die Ultraschalldiagnostik."

VI. Das für die vorliegende Entscheidung wesentliche schriftliche und mündliche Vorbringen der Beschwerdeführerin kann wie folgt zusammengefaßt werden:

Die Erfindung gehe von einem Stand der Technik aus, wonach es bekannt war, durch periphere Injektion von Lösungen, die feine Gasblasen enthielten, Echokontraste zu erzielen. Die Entgegenhaltung (1), die zeitlich sehr nahe am Prioritätstag des Streitpatents liege, repräsentiere demzufolge einen realistischen nächstkommenden Stand der Technik. Die dort beschriebenen und die übrigen bekannten Mittel seien jedoch in vieler Hinsicht nachteilig in der Anwendung. So seien die Gasbläschen nicht standardisiert, unzulänglich reproduzierbar, nicht genügend stabilisiert und der mittlere Durchmesser liege über der Erythrozytengröße, so daß keine Lungenkapillarpassage mit nachfolgender Kontrastierung von Organen wie Linksherz, Leber, Niere oder Milz möglich sei. Darüber hinaus sei insbesondere die Verwendung von körperfremden oder denaturierten körpereigenen Eiweißen gemäß der Entgegenhaltung (1) unerwünscht, und zwar wegen des damit verbundenen allergenen Risikos. Das Kontrastmittel gemäß der Entgegenhaltung (1) könne in der Anwendung auch die patentgemäßen Vorteile gar nicht erzielen, da die Gasbläschen lediglich von einer Proteinhaut umhüllt vorlägen und nicht wie erfindungsgemäß in festen Partikeln eingeschlossen seien.

Die von der Einspruchsabteilung als nächstkommender Stand der Technik herangezogene Entgegenhaltung (4) offenbare zwar Teilchen als Kontrastmittel für diagnostische Zwecke, wobei die Ultraschalldiagnostik erwähnt sei, Hauptanwendungsgebiet gemäß der Entgegenhaltung (4) sei jedoch die Kernresonanzdiagnostik. Entgegen der Auffassung der Einspruchsabteilung werde die Verwendung von Gasblasen als schallwellenreflektierender Stoff in dieser Entgegenhaltung überhaupt nicht erwähnt und die Herstellung der in der Entgegenhaltung (4) vermeintlich genannten Partikel, die dort aber als nicht näher definierte Matrix bezeichnet wären, sei nicht beschrieben. Die Herstellung der patentgemäßen Partikel sei somit weder in diesem Stand der Technik noch sonstwo im angezogenen Stand der Technik explizit oder implizit offenbart. Der Querverweis in der Entgegenhaltung (4) auf die Veröffentlichung (31) könne auch nicht zu einem Naheliegen der patentgemäßen Anwendung der Partikel führen, da dort Mikrokügelchen mit einem Durchmesser von 25 μm bis 55 μm beschrieben würden, die für diagnostische Zwecke vollkommen ungeeignet seien und ebenfalls nicht als gasgefüllte feste Partikel verstanden werden könnten. Darüber hinaus verweise die Entgegenhaltung (4) auf einen für Injektionszwecke erforderlichen Durchmesser von unter 1 μm und einer hydrophilen Charakteristik der Partikeloberfläche, so daß der Fachmann diesen Stand der Technik mit der Veröffentlichung (31) erst gar nicht für eine Kombination der Lehren in Betracht ziehen würde. Erfindungsgemäß würden jedenfalls hydrophobe Teilchenmaterialien eingesetzt.

Trotz der vierzig im Laufe des Einspruchs- und Beschwerdeverfahrens zitierten Entgegenhaltungen sei es der Beschwerdegegnerin noch nicht einmal gelungen, die im Anspruch genannten speziellen Polymermaterialien mit der Eignung als Ultraschallkontrastmittel bzw. im

Zusammenhang mit der Ultraschalldiagnostik aufzuzeigen, und erst recht nicht mit einem geeigneten Durchmesser in einer Hohlkörperstruktur, so daß Gas in einer festen Hülle eingeschlossen sei und die Teilchen aufgrund ihrer Größe intrazellulär im RES angereichert werden könnten.

Ausnahmslos alle hierzu herangezogenen Druckschriften, die auf Polymermaterialien gerichtet seien, betreffen bestenfalls die Herstellung und Anwendung poröser Mikrokügelchen für die kontrollierte Abgabe von Arzneimitteln. Die an derartige Mikrokügelchen gestellten Anforderungen seien gegenüber der Ultraschalldiagnostik vollständig anders, da im ersten Fall der Inhalt der Kügelchen herausgelöst und an seine Umgebung abgegeben werden solle, im Fall eines Ultraschallkontrastmittels der Inhalt gerade nicht entweichen und im Kügelchen unverändert erhalten bleiben solle. So seien z. B. die Teilchen gemäß der Entgegenhaltung (22) größer als $10 \mu\text{m}$ und müßten aber, um lungenkapillargängig zu sein, eine Größe unterhalb von $8 \mu\text{m}$ aufweisen, und die Nanopartikel der Entgegenhaltung (2) mit einem mittleren Durchmesser unter $1 \mu\text{m}$ seien zu klein, um eine als Ultraschallkontrastmittel wirksame Menge Gas aufnehmen zu können.

Die von der Beschwerdegegnerin zur allgemeinen Anwendungsmöglichkeit von Polymermikropartikeln und deren Eigenschaft herangezogene Entgegenhaltung (36) sei jedoch ebenfalls, wie der Titel der Druckschrift bereits zum Ausdruck bringe, auf Mikrokapseln für die Verkapselung von Arzneimitteln zwecks kontrollierter Freisetzung der Mittel im Körper eingeschränkt und könne aufgrund der Materialpermeabilität keinesfalls auf Ultraschallkontrastmittel übertragen werden.

Bei dem aufgezeigten Sachverhalt zum genannten Stand der Technik verblieben ausgehend von der Entgegenhaltung (4) für den Fachmann eindeutig immer zwei unabhängige

Schritte bzw. Stufen, um zum patentgemäßen Gegenstand zu gelangen, und zwar zum einen die Auswahl von Gas und/oder einer Flüssigkeit mit einem Siedepunkt unter 60 °C als obligatorischen Bestandteil des Kontrastmittels eingehüllt in feste Partikel und zum anderen die Auswahl des Polymermaterials.

VII. Die Beschwerdegegnerin hat dem widersprochen und unter anderem vorgetragen, daß die Entgegenhaltung (4) keinesfalls Ultraschallkontrastmittel nur als nebensächlich erwähne, sondern eindeutig ein Ultraschallkontrastmittel aus bioabbaubaren, immunologisch kompatiblen, synthetischen Polymeren offenbare, welches das ultraschallwellenreflektierende Material in Partikeln eingeschlossen enthalten solle. Insbesondere die Ansprüche 1 und 4 dieser Entgegenhaltung zeigten eine individuelle Offenbarung sphärischer Partikel, die das diagnostische Agens zur Ultraschallreflexion umhüllten. Daran ändere nichts, daß die Partikelhülle zum Einschluß des reflektierenden Materials allgemein als Matrix bezeichnet sei.

Da die Betonung der Lehre der Entgegenhaltung (4) auf der geeigneten Wahl des Matrixmaterials liege und die Beschreibung unter anderem hydrophobe Polymermaterialien wie die patentgemäßen Acrylate als allgemeine Klasse sogar erwähne, könne die Lehre dieses Standes der Technik nicht als auf hydrophile Polymermaterialien eingeschränkt angesehen werden. Die Aussage in der Entgegenhaltung (4), daß zur Injektion in das vaskuläre System hydrophile Eigenschaften der Oberflächenstruktur der Partikel anzustreben seien, schließe keinesfalls die Verwendung von prinzipiell hydrophoben Materialien mit unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften aus. So zeige das im Streitpatent bevorzugte hydrophobe Polymere der Glykolsäure nach der Entgegenhaltung (22) ein Zetapotential von $-26,5 \pm 0.5$ mV, also zweifelsohne einen allgemein hydrophilen Oberflächencharakter.

Gleichfalls erwähne die Entgegenhaltung (4) eine Anreicherung der injizierten Teilchen im sogenannten RES-System.

Bei dieser Sachlage müsse die Entgegenhaltung (4) als der objektiv nächstliegende Stand der Technik gesehen werden und demgegenüber verbliebe lediglich die Aufgabe, aus den vorgeschlagenen Klassen das konkrete Material für die Injektion in den Körper auszusuchen.

Für den Fachmann beinhalte der Offenbarungsgehalt der Entgegenhaltung (4), obwohl dort nicht *expressis verbis* genannt, als erste Wahl den Einschluß von Gas in den sphärischen Partikeln als das ihm bekannte üblichste Ultraschallreflexionsmittel. Dies werde durch eine Vielzahl von Literaturstellen belegt, von denen beispielhaft lediglich die Entgegenhaltung (1), vgl. dort insbesondere die Würdigung des als bekannt vorausgesetzten Standes der Technik auf den Seiten 1 und 2, die Entgegenhaltungen (3); (23) und (24), dort bereits durch die Titel der Anmeldung verdeutlicht, sowie der Oberbegriff von Anspruch 1 der Entgegenhaltung (6) anzuführen seien. Unter diesen Umständen könne eine sogenannte Zweistufen- bzw. Mehrschritterfindung jedenfalls nicht geltend gemacht werden.

Bei der Suche nach konkreten Materialien werde der Fachmann von dem Gedankengang gelenkt, daß der zu diagnostizierende Körper nach Injektion des Kontrastmittels in jedem Fall mit der Außenseite der Partikel konfrontiert werde und somit allgemeine Kompatibilitätskriterien einer pharmazeutischen bzw. therapeutischen Anwendung unabhängig vom speziellen Therapiezweck im Vordergrund stehen würden. Selbst gemäß dem Verwendungsanspruch des Streitpatents müsse eine therapeutische Anwendung als mitumfaßt angesehen werden. Somit werde die Aufmerksamkeit des Fachmannes unmittelbar auf die in den Entgegenhaltungen (22), (25),

(26) und (36) zur Therapie beschriebenen injizierbaren Mikropartikel gelenkt, wobei die im Streitpatent als erfindungsgemäß dargestellten Polyglykolsäure- und Polymilchsäurepartikel sowie Mikropartikel von Polyalkylcyanoacrylaten dort expressis verbis als vorteilhaft in der Anwendung genannt seien.

VIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents in geändertem Umfang auf Grundlage der in der mündlichen Verhandlung vom 24. Oktober 2002 überreichten Ansprüche 1 bis 4 und den in der mündlichen Verhandlung vom 24. Oktober 2002 überreichten Seiten 3 bis 5 der Beschreibung.

Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung der Beschwerde der Patentinhaberin.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Die Beschwerdegegnerin hat in der mündlichen Verhandlung vor der Beschwerdekammer zuletzt ihre Einwände unter den Artikeln 83 und 54 (1) EPÜ nicht aufrechterhalten und hat nach Befragung von Seiten der Kammer auch keine Einwände unter Artikel 123 (2) und (3) EPÜ sowie Artikel 84 EPÜ gegen die geänderte Anspruchsfassung des nunmehr einzig geltenden Antrages gemacht.

Da die Kammer mit Bezug auf die Fassung dieses Anspruchssatzes mit Anspruch 1 als einer zusätzlich eingeschränkten Kombination der erteilten Ansprüche 1, 2 und 14 sowie den auf eine Verwendung umformulierten erteilten abhängigen Ansprüchen 2 bis 4, insgesamt auch keine Bedenken im Hinblick auf die Erfordernisse der

Artikel 84, 123 und 54 EPÜ hat, erübrigt es sich, im einzelnen auf die Gewährbarkeit des einzigen Antrages im Rahmen letztgenannter Erfordernisse des EPÜ einzugehen.

3. Zur Frage der erfinderischen Tätigkeit hat die Beschwerdeführerin die Entgegenhaltung (1) mit der Offenbarung einer wäßrigen Proteinlösung, enthaltend Mikrobläschen mit einer definierten Partikelgröße als nächstkommenden Stand der Technik betrachtet.

Unabhängig von einer abschließenden Beurteilung, ob die in der Entgegenhaltung (1) beschriebenen Mikrobläschen mit Proteinhülle, hergestellt durch Ultrabeschallung einer kommerziell erhältlichen Albuminlösung (vgl. Seite 7, letzter Absatz) überhaupt als sogenannte Mikropartikel, die in ihrer Gesamtheit aus einem Polymerenmaterial und einem Gas bestehen, im Sinne des Streitpatents anzusehen sind, ist die Kammer der Auffassung, daß die Entgegenhaltung (4) bereits im Sinne der Erfindung des Streitpatents die Grundidee der Anwendung einer Hülle aus Polymerenmaterial zum Zwecke des Einschlusses des Kontrastmittels mit dem Ziel einer Kontrasterhöhung lehrt und somit einen geeigneteren Startpunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit im Rahmen von Artikel 56 EPÜ darstellt.

- 3.1 Gemäß den Ansprüchen 1 und 4 ist die Entgegenhaltung (4) auf die Verwendung von sphärischen Mikropartikeln zur Herstellung eines Präparats für die Ultraschall-diagnostik gerichtet. Die Mikropartikel gemäß der Entgegenhaltung (4) bestehen aus einer Matrix und einem Diagnose- oder Kontrastmittel, welches gemäß Anspruch 1 in diese Matrix eingeschlossen ist und gemäß dem auf Anspruch 1 rückbezogenen Anspruch 4 Schallwellen reflektiert.
- 3.2 Zur Ausgestaltung des in der Entgegenhaltung (4) beanspruchten Gegenstandes lehrt die Beschreibung auf

Seite 3, Zeilen 2 bis 11, im Zusammenhang mit Erläuterungen zur Ultraschallmethode als Bildgebungstechnik, daß es von besonderem Interesse ist, Kontrastmittel einzusetzen, welche eine verstärkte Darstellung bestimmter Organe erlauben. Hierzu findet sich ein Literaturquerverweis auf die Entgegenhaltung (31).

3.3 Um optimale Konditionen, ohne Auswirkungen auf die pharmakodynamischen und zirkulatorischen Eigenschaften der anzuwendenden Partikel zu erreichen, wird auf Seite 3, Zeilen 25 bis 37 dann vorgeschlagen, eine Technik zu nutzen, welche den Einschluß des reflektierenden Materials in einer Matrix beinhaltet ("...one must use a technique which implies enclosing the responsive material in a matrix..."), bevorzugt einer Matrix sphärischer Gestalt. Die Matrix sollte folgende Kriterien erfüllen, nämlich:

- biokompatibel
 - biologisch abbaubar
- und
- nicht immunogen
- sein.

Gemäß Seite 4, Zeilen 4 bis 6, ist die Auswahl der Polymeren, falls die voranstehend genannten Kriterien der Matrix eingehalten werden sollen, äußerst begrenzt.

Neben unterschiedlichen Klassen, unter anderem die der Polyaminosäuren wie Proteine des Typs Albumin (Seite 4, Zeilen 17 bis 20), werden dann in den Zeilen 21 bis 24 allgemein synthetische Polymere wie Acrylate und Polystyrole als geeignet genannt.

3.4 Bezüglich der Applikation des Kontrastmittels durch Injektion der sphärischen Mikropartikel in das vaskuläre System wird auf Seite 5, Zeilen 10 bis 21, vermerkt, daß

die Teilchengröße derart gewählt sein muß, daß ein Verschuß des Kapillarsystems unterschiedlicher Gewebe während der Eintrittspassage verhindert wird, was dadurch geschehen kann, daß die Teilchen einen Durchmesser unter 1 μm und eine hydrophile Oberflächenstruktur aufweisen. Es wird anschließend ausgeführt, daß nach Injektion der Partikel in das vaskuläre System nach einer bestimmten Zeitspanne alle Teilchen sich im sogenannten RES-System ansammeln.

4. Zu nachstehender Formulierung der Aufgabe hat die Kammer zugunsten der Beschwerdeführerin eine für die Ultraschallkontrastierung technisch sinnvolle Lesart des ~~Anspruchsbegehrens vorausgesetzt, gemäß der der geltende Anspruch 1 Mikropartikel betreffen soll, die aus Polymeren bestehen, welche in Form einer Sphäre bzw. Hülle Gas umschließen, obwohl der Wortlaut dieses Anspruches auch ein bloßes Nebeneinander von Polymermaterial und Gas an sich nicht ausschließen würde.~~

Gegenüber dem oben ausgeführten Stand der Technik nach Entgegenhaltung (4) kann die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe nur mehr in der Wahl von geeigneten synthetisch bioabbaubaren Polymeren und eines geeigneten darin einzuschließenden ultraschall-reflektierenden Kontrastmittels zur Herstellung von Mikropartikeln für Präparate für die Ultraschall-diagnostik gesehen werden.

Gelöst werden soll die bestehende Aufgabe gemäß einer Alternative von Anspruch 1 durch die Verwendung von Polymeren aus der Gruppe bestehend aus Polyestern von α -, β -, γ - oder ϵ -Hydroxycarbonsäuren und einem Gas.

Mit Bezug auf die konkreten Ausführungsbeispiele im Streitpatent kann die bestehende Aufgabe auch als tatsächlich gelöst angesehen werden.

Dies hat die Beschwerdegegnerin nicht bestritten.

Es verbleibt somit zu untersuchen, ob die Lösung der bestehenden Aufgabe auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne des Artikels 56 EPÜ beruht.

5. Die Beschwerdeführerin hat zu Recht vorgetragen, daß die Entgegenhaltung (4) keinen konkreten Offenbarungsgehalt bezüglich des zu umhüllenden Ultraschallreflexionsmittels enthält.

Die Kammer ist jedoch überzeugt, daß, wie auch von der Beschwerdegegnerin vorgetragen, ein Gas, das in erster Linie in Frage kommende Ultraschallreflexionsmittel ist, an das der Fachmann in Kenntnis des Standes der Technik unmittelbar denkt, wenn die in der Entgegenhaltung (4) bereits erwähnte und im Streitpatent gezielt gewollte Anreicherung des Kontrastmittels im sogenannten RES-System nach peripherer Injektion vorgesehen ist.

In dem in dieser Hinsicht umfangreichen Stand der Technik lehren, wie auch von der Beschwerdegegnerin vorgetragen (vgl. Punkt VII voranstehend), eine Vielzahl von Literaturstellen - von denen lediglich die Entgegenhaltungen (1), mit der Würdigung des bekannten Standes der Technik auf den Seiten 1/2; (3), mit dem Anmeldungstitel; (6), mit Anspruch 1; (23) und (24) mit dem jeweiligen Anmeldungstitel; beispielhaft zu nennen sind - den üblichen Einsatz von Gasbläschen als Mittel der Wahl zur Kontrastgebung des linken Herzens, des Myokard sowie anderer Organe wie Leber, Milz, also auch des sogenannten RES-Systems.

Darüber hinaus ist zu vermerken, daß die Entgegenhaltungen (1), (3) und (24) bezüglich einer solchen Offenbarung von Gasbläschen als Ultraschallkontrast-

mittel ausdrücklich im Beschreibungseinleitungsteil des Streitpatents zur Würdigung des bekannten Standes der Technik aufgeführt sind.

Unabhängig von diesem, für die speziell in Rede stehende Anwendung als bekannt vorauszusetzenden Stand der Technik, beschreibt die Entgegenhaltung (1) auf Seite 1, den technischen Hintergrund der Ultraschallkontrastierung mit Bezug auf akustisch relevante Eigenschaften, welche die Ultraschallreflexion von Materialien beeinflussen. Hierzu wird allgemein ausgeführt, daß bei Aussendung bzw. Übertragung von Ultraschallenergie durch einen Stoff, die akustischen Eigenschaften dieses Stoffes von der Geschwindigkeit besagter Übertragung und der Dichte der Substanz abhängen, und zwar derart, daß Unterschiede der akustischen Eigenschaften von Stoffen, also Wechsel der akustischen Impedanz, an der Grenzfläche unterschiedlicher Stoffe die ausgeprägteste Wirkung zeigen.

Die Kammer ist sogar der Auffassung, daß allein aufgrund der zuletzt angeführten allgemein bekannten physikalischen Zusammenhänge der Fachmann ein Gas als gemäß der Entgegenhaltung (4) einzuschließendes Ultraschallmedium in erster Näherung also naheliegenderweise anwenden würde. Dies zumal die Entgegenhaltung (4) mit dem Querverweis auf die Entgegenhaltung (31) den theoretischen Hintergrund der Streuung und Reflexion an **sphärischen**, blasenförmigen Mikropartikeln aus Glas, festem Latex sowie Wasserstoffgas beleuchtet (vgl. Seite 1006 ff.).

Da, wie aufgezeigt, alle hierzu erforderlichen technischen Informationen aus einschlägigen Literaturstellen zu entnehmen sind, die auf medizinische bzw. diagnostische Ultraschalluntersuchungen

einschließlich der Kontrastmittel und diese auch in Form von Mikropartikeln, gerichtet sind, war es nicht notwendig, neben der sich aus der bestehenden Aufgabe noch ergebenden chemisch präparativen Fragestellung, für die ein Polymerchemiker mit vertieften Kenntnissen der physikalischen Chemie als zuständiger Fachmann anzusehen ist, einen gesonderten physikalischen Fachmann zu etablieren. Zumindest die Ausführungen in der Entgegenhaltung (1) können als allgemeinverständliche Plausibilitätsbetrachtungen angesehen werden und der Querverweis der Erfinder der Entgegenhaltung (4) auf die theoretischen Betrachtungen gemäß der Entgegenhaltung (31) können zusätzlich als Anzeichen für den tatsächlichen Kenntnisstand und das weite technische Feld des im vorliegenden Falle zuständigen Fachmannes gewertet werden.

6. Was die Bereitstellung bezüglich des den zu verwendenden ultraschallreflektierenden Stoff umhüllenden Materials betrifft, so weist die Entgegenhaltung (4) mit dem Vorschlag, eine Technik zu nutzen, welche den Einschluß des reflektierenden Materials in einer Matrix sphärischer Gestalt beinhaltet ("...one must use a technique which implies enclosing the responsive material in a matrix..."), den Fachmann zweifelsohne direkt an, nach speziellen präparativen Methoden Ausschau zu halten, welche nicht nur allgemein die Präparation von biokompatiblen, biologisch abbaubarem und nicht immunogenem Polymeren erlauben, sondern gleichzeitig noch zu einer Umhüllung von Gas führen und für eine Injektion in das vaskuläre System geeignet sind. Als spezielle Anforderung für die in Rede stehende Anwendung ergibt sich somit die Bereitstellung von individuellen sphärischen Hohlkörpern mit einer Ausdehnung im Mikrometerbereich.

Derartige Mikropartikel in weit gestreuter Partikelgrößenordnung sind dem zuständigen Polymerfachmann mit vertieften Kenntnissen der physikalischen Chemie aus einer Vielzahl von Literaturstellen aus dem oft unpräziserweise als pharmazeutische Nano-Technologie bezeichneten Gebiet bekannt, und zwar ausdrücklich beschrieben zur therapeutischen Anwendung durch intravenöse Verabreichung, also Injektion ins periphere System. Repräsentativ hierfür sind die Entgegenhaltungen (2), Seite 2, Zeilen 3 bis 16 und Seite 5, Zeilen 16 bis 22; (22), Seite 21 vollständig; (25), Seiten 145/146 vollständig; (26), Seite 1721, linke Spalte; (36), Seite 28, linke Spalte, Absatz beginnend "Polymers choosen.." und (40), Seite 219 vollständig, welche allesamt unter anderem Polymilchsäure und/oder Polyglykolsäurepartikel zum Einschluß bzw. zur Verkapselung von Arzneistoffen zum Zwecke des Transportes an den gewünschten Wirkort im zu behandelnden Organismus beschreiben.

Die in voranstehend aufgeführten Entgegenhaltungen beschriebenen Polymilchsäuren und Polyglykolsäuren können als die dem Fachmann geläufigsten und somit in der Verwendung zur Herstellung von Mikropartikeln mit als die dem Fachmann üblichsten Materialien angesehen werden und fallen, was die chemische Struktur betrifft, jeweils unter die im geltenden Anspruch 1 klassifizierte synthetischen bioabbaubaren Polymeren. Letztere Aussage zur chemischen Struktur wurde von der Beschwerdeführerin nicht bestritten.

Gemäß allen besagten Literaturstellen haben, wie die Beschwerdeführerin zu Recht argumentiert hat, die verwendeten Mikropartikel einen für eine spezielle Ultraschallkontrastierung im sogenannten RES-System nicht optimale bzw. sogar ungeeignete Partikelgröße und sind in der Verwendung zur Verkapselung von Arzneistoffen und deren späteren Abgabe am Wirkort

vorgesehen, also müssen zu einem gewünschten Zeitpunkt eine bestimmte Porosität aufweisen.

Dies ist jedoch kein Hinderungsgrund für den Fachmann, die in den Entgegenhaltungen (2), (22), (25), (26), (36) und (40) vorgeschlagenen Partikel nicht allgemein für eine Ultraschallkontrastierung gemäß der Lehre der Entgegenhaltung (4) vorzusehen.

Abgesehen von dem Umstand, daß auch der geltende Verwendungsanspruch weder auf ein bestimmtes Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel eingeschränkt ist, eine Größe der Mikropartikel nicht verlangt und auch nicht auf die Kontrastierung bestimmter Organe eingeschränkt ist, stehen dem Fachmann gleichermaßen in der Literatur alle Optionen für diese Parameter offen.

So ist in Figur (1) auf Seite 28 der Entgegenhaltung (36) unter drei verschiedenen Möglichkeiten des Gerüstaufbaues von Mikropartikeln auch eine sphärische, also ein Medikament umhüllende Kapsel gezeigt und dazu im unmittelbaren Zusammenhang textlich erläutert (vgl. Seite 28, linke Spalte, zweiter Absatz), daß die Struktur durch den Herstellungsprozeß bestimmt ist. Ferner offenbart die Entgegenhaltung (22) auf Seite 22 drei übliche Verfahren zur Herstellung von sphärischen Mikropartikeln ("microsphere"), wie sie vom Prinzip her auch im Streitpatent angewandt werden. Darüber hinaus wird auf Seite 23, rechte Spalte der Entgegenhaltung (22) unter anderem ausgeführt, daß die Temperatur bei einem bestimmten Verfahrensschritt die sphärische Gestalt und Größe der Partikel beeinflussen kann.

Abgesehen davon, daß die Porosität der erfindungsgemäß zu verwendenden Mikropartikel, wie von der Beschwerdegegnerin in zutreffender Weise geltend gemacht wurde, wegen der relativ kurzen erforderlichen Verweildauer eines Ultraschallkontrastmittels im

Blutkreislauf keine entscheidende Rolle spielt, weist die Entgegenhaltung (22) im ersten vollen Absatz in der rechten Spalte von Seite 21 auf die im Stand der Technik bereits bekannte Möglichkeit der Verwendung von Mikropartikel mit geringer Porosität ("relatively nonporous matrix") hin. Gemäß den Ansprüchen 1 und 4 ist die Entgegenhaltung (4) auf sphärische Partikel zur Verwendung als Diagnose- oder Kontrastmittel bestehend aus einer Matrix und einem Diagnose- oder Kontrastmittel, welches in dieser Matrix eingeschlossen ist, gerichtet, wobei das Diagnose- oder Kontrastmittel Schallwellen reflektiert.

Schließlich verbleibt zu bemerken, daß bereits in der Entgegenhaltung (22) (vgl. insbesondere Seite 21, linke Spalte) die Anwendung von Albuminhohlkörpern, wie auch im Streitpatent, dort allerdings mit Bezug auf die Entgegenhaltung (1), als nachteilig beschrieben werden.

Zusätzlich ist zu vermerken, daß die Entgegenhaltungen (2), Seite 5, Zeilen 4 bis 11 und (40), Seite 232, die Präparation von Polyalkylcyanoacrylaten gemäß einer weiteren Alternative des geltenden Anspruches 1 zum Einschluß von Arzneistoffen vorbeschreibt.

Bei dieser Sachlage vermag die Kammer dem Argument der Beschwerdeführerin nicht zu folgen, daß der Verweis in der Entgegenhaltung (4) auf eine hydrophile Oberflächenstruktur der Partikel den Fachmann vollständig vom Studium weiterer Literatur zur Partikelkonstitution abhalten würde, zumal die Kammer dem von der Beschwerdegegnerin vorgetragenen Sachverhalt zum sogenannten Zetapotential von Glykolsäurepolymeren gemäß der Entgegenhaltung (22) (Seite 25, linke Spalte) zu folgen vermag.

Auch weist die Entgegenhaltung (4), wie von der Beschwerdeführerin behauptet, durch die Bezeichnung

Matrix für das umhüllende Polymermaterial nicht von der Anwendung auf Gasblasen enthaltende Mikropartikel weg, da diese Bezeichnung auf dem Gebiet der polymeren Mikropartikeln unabhängig von einem bestimmten Grad der Permeabilität des Materials allgemein für das Teilchengerüst benutzt wird.

Abschließend ist zu betonen, daß im vorliegenden Fall für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit im Hinblick auf die bestehende Aufgabe im Rahmen eines reinen Verwendungsanspruches lediglich das Naheliegen der Konkretisierung eines allgemein bekannten Kontrastierungsprinzips unter Einschluß von Gas bei bereits vorgegebener Anwendungsmöglichkeit bestimmter Polymerenklassen zu prüfen war.

Ein erfinderisches Verfahren zur Herstellung der gemäß Streitpatent anzuwendenden Mikropartikel mit einer definierten sphärischen Geometrie und definierter Permeabilität wurde von der Beschwerdeführerin weder geltend gemacht, noch vermag die Kammer im Hinblick auf die im Streitpatent exemplifizierten üblichen Herstellungsverfahren der Polymerpartikel, die auch keinen der besagten speziellen Parameter veranschaulichen, gegenüber dem allgemeinen Fachwissen ein solches zu erkennen.

7. Bei dieser Sachlage kann die Kammer nur feststellen, daß Anspruch 1 des einzigen Antrages nicht die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ erfüllt und demzufolge kein Anlaß besteht, die angefochtene Entscheidung aufzuheben.

Dem Antrag der Beschwerdeführerin kann daher insgesamt nicht stattgegeben werden.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Townend

G. F. E. Rampold