

Interner Verteilerschlüssel:

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

ENTSCHEIDUNG
vom 14. Mai 2004

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0728/99 - 3.3.8

Anmeldenummer: 92890015.8

Veröffentlichungsnummer: 0496723

IPC: G01N 33/86

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Reagens zur Bestimmung vom Faktor VIII-Aktivität

Patentinhaberin:

IMMUNO Aktiengesellschaft

Einsprechende:

Chromogenix AB

Stichwort:

Faktor-VIII/IMMUNO AG

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 56

Schlagwort:

"Erfinderische Tätigkeit (ja)"

Zitierte Entscheidungen:

T 0299/89, Rechtsauskunft Nr. 17/90

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0728/99 - 3.3.8

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.8
vom 14. Mai 2004

Beschwerdeführerin: Chromogenix AB
(Einsprechende) Taljegardsgatan 3
SE-431 53 Mölndal (SE)

Vertreter: Ter Meer, N. Dr.
Ter Meer Steinmeister & Partner GbR
Patentanwälte
Mauerkircherstraße 45
D-81679 München (DE)

Beschwerdegegnerin: Immuno Aktiengesellschaft
(Patentinhaberin) Industriestraße 67
A-1221 Wien (AT)

Vertreter: Alge, Daniel, Mag. rer. nat.
Sonn & Partner Patentanwälte
Riemergasse 14
A-1010 Wien (AT)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 10. Mai 1999 zur Post gegeben wurde und mit der der Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 0496723 aufgrund des Artikels 102 (2) EPÜ zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: L. Galligani
Mitglieder: T. J. H. Mennessier
M. B. Günzel

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Einsprechenden (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 10. Mai 1999, mit der der Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 0 496 723 (Anmeldenummer 92 890 015.8) zurückgewiesen wurde.
- II. Gegen die Erteilung des Patents hatte die Einsprechende wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit (Artikel 100 a) und 56 EPÜ) Einspruch erhoben. Die Einspruchsabteilung war der Auffassung, daß der in Artikel 100 a) EPÜ genannte Einspruchsgrund der Aufrechterhaltung des Patents in unveränderter Form nicht entgegenstehe und wies den Einspruch zurück. Ferner ordnete sie die von der Patentinhaberin mit Schreiben vom 14. April 1997 beantragte Korrektur von Anspruch 2 von Amts wegen an.
- III. In ihrer Beschwerdebegründung machte die Beschwerdeführerin erneut den Einspruchsgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit geltend und erhob zusätzliche, auf Artikel 54 und 123 EPÜ gestützte Einwände.

Unter Artikel 123 EPÜ bemängelte sie, daß Anspruch 2 wie erteilt von Amts wegen durch Einführung des Worts "Thrombin" geändert worden sei. Diese Änderung erfülle nicht die Erfordernisse des Artikels 123 EPÜ, Absätze (2) (unzulässige Änderung) und (3) (Erweiterung des Schutzbereichs), weil Thrombin kein Bestandteil des Reagens gemäß Anspruch 2 der Patentanmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung oder gemäß Anspruch 2 des Patents gewesen sei.

- IV. Mit Schriftsatz vom 24. März 2000 nahm die Patentinhaberin (Beschwerdegegnerin) zu der Beschwerdebegründung Stellung und verweigerte ihre Zustimmung zur Geltendmachung des Einspruchsgrundes der mangelnden Neuheit.
- V. Zur Vorbereitung der mündlichen Verhandlung, die hilfsweise von Beschwerdeführerin und Beschwerdegegnerin beantragt worden war, gab die Beschwerdekammer in einem Bescheid gemäß Artikel 11 der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern eine vorläufige Stellungnahme, in der sie u. a. darauf hinwies, daß die auf Artikel 54 und 123 EPÜ gestützten Einwände neue Einspruchsgründe seien, die nicht ohne das Einverständnis der Beschwerdegegnerin in das Beschwerdeverfahren eingeführt werden könnten.

Die Kammer führte ferner folgendes aus:

- Die Einspruchsabteilung sei in der angefochtenen Entscheidung der Auffassung gewesen, daß der einzige Einspruchsgrund (mangelnde erfinderische Tätigkeit) der Aufrechterhaltung des Patents **in der erteilten Fassung** nicht entgegenstehe. Die erteilte Fassung sei nicht die Fassung der veröffentlichten Patentschrift, die mit der Weglassung des Worts "Thrombin" einen Fehler enthalte, sondern **die Fassung, in der das Patent erteilt worden sei**. Deshalb habe sie den Einspruch gemäß Artikel 102 (2) EPÜ zurückgewiesen. Anscheinend habe die Beschwerdeführerin irrtümlich ihren Einspruch auf die Fassung der Patentschrift gegründet.
- Daß einem Einspruch gegen ein europäisches Patent nicht die Fassung der Patentschrift, die Druckfehler

enthalten könne, **sondern die Fassung, in der das Patent erteilt wurde**, zugrunde zu legen sei, könne auch aus der Rechtsauskunft Nr. 17/90 (ABl. EPA 1990, 260) entnommen werden, deren Einleitung laute "*Fehler in der europäischen Patentschrift, die bei deren Herstellung entstanden sind, haben keinen Einfluß auf den Inhalt des erteilten Patents. Für diesen ist vielmehr die dem Patenterteilungsbeschluß zugrunde gelegte Fassung allein verbindlich*" (Hervorhebung durch die Kammer). Dies stehe im Einklang mit der Rechtsprechung der Beschwerdekammern (siehe z. B. die Entscheidung T 299/89 vom 31. Januar 1991, Nr. 8 der Entscheidungsgründe).

- Der Einspruch gegen das Patent sei nicht auf den in Artikel 100 c) EPÜ genannten Einspruchsgrund gestützt. Deshalb gelte ein auf diesen Artikel gestützter Einwand im jetzigen Beschwerdeverfahren als neuer Einspruchsgrund und dürfe daher nicht ohne das Einverständnis der Patentinhaberin in das Beschwerdeverfahren eingeführt werden.
- Weil das Patent **in unveränderter Form** aufrechterhalten worden sei, seien die Erfordernisse des Artikels 123 (3) EPÜ erfüllt.

VI. Mit Schreiben vom 13. April 2004 brachte die Beschwerdeführerin weitere Argumente vor, nach denen dem Streitgegenstand die erforderliche erfinderische Tätigkeit sowohl im Hinblick auf die im Einspruchsverfahren genannten Dokumente als auch auf die sechs neuen, mit gleicher Post eingereichten Dokumente fehle.

VII. Während der mündlichen Verhandlung, die am 14. Mai 2004 stattfand, machte die Beschwerdeführerin nur die auf Artikel 56 EPÜ gestützten Einwände geltend.

VIII. In der erteilten Fassung enthält das Patent neun Ansprüche:

Die Ansprüche 1 bis 4 lauten:

"1. Reagens zur Bestimmung von Faktor-VIII-Aktivität, dadurch gekennzeichnet, daß es Faktor IXa β , Faktor X, Calciumionen, Thrombin, Phospholipide und gegebenenfalls Faktor XIa und Faktor XIIa enthält."

"2. Reagenskomponente zur Herstellung eines Reagens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Faktor IXa β , Thrombin, Faktor X und Calciumionen enthält."

"3. Set bestehend aus zwei Reagenskomponenten A und B, zur Herstellung eines Reagens nach Anspruch 1, wobei die Reagenskomponente A die Faktoren IXa β und X, Thrombin, Calciumionen und gegebenenfalls die Faktoren XIa und XIIa und die Reagenskomponente B Phospholipide enthält."

"4. Set bestehend aus zwei Reagenskomponenten C und D, zur Herstellung eines Reagens nach Anspruch 1, wobei die Reagenskomponente C die Faktoren IXa β und X Calciumionen und gegebenenfalls die Faktoren XIa und XIIa und die Reagenskomponente B Thrombin und Phospholipide enthält."

Die Ansprüche 5 und 6 sind von Anspruch 1 abhängig.

Die Ansprüche 7 bis 9 betreffen Verfahren zur Bestimmung von entweder Faktor-VIII-Aktivität oder von Proteinen,

die mit Faktor VIII reagieren, indem eine Probe mit einem Reagens nach Anspruch 1 umgesetzt wird.

IX. In dieser Entscheidung wird auf folgende Unterlagen Bezug genommen:

- (1) G. Carlebjörk et al., Thromb. Res., Vol. 47, 1987, Seiten 5 bis 14;
- (2) Gerbrand van Dieijen et al., J. Biol. Chem., Vol. 256, No. 7, 10. April 1981, Seiten 3433 bis 3442;
- (4) Gebrauchsanweisung für das "Dade® Factor VIII Chromogenic assay" von Dezember 1989;
- (15) R. J. Wagenvoord et al., Haemostasis, Vol. 19, 1989, Seiten 196 bis 204;
- (17) Gebrauchsanweisung für das "Coamate® Factor VIII"-Kit;
- (19) S. Rosén et al., Thromb. Haemostas., Vol. 54, Nr. 4, Seiten 818 bis 823;
- (20) Dokumentation der Firma KabiVitrum vom 27. Juni 1984 mit dem Titel "FACTOR VIII:C assay, Coatest® Microtiterplate";
- (21) Zeugnis von Frau Christina Lönnbeck von 29. März 2004;
- (A) Erklärung von Dr. Steffen Rosén vom 1. September 1999;

(B) Erklärung von Frau Berta Moritz vom
4. September 1995.

X. Die Argumente der Beschwerdeführerin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Anspruch 1

Wie von der Einspruchsabteilung festgestellt, unterscheide sich das in Dokument (1) offenbarte Reagens nur dadurch von dem Reagens des Anspruchs 1, daß es zusätzlich noch Thrombin enthalte. Zwar werde in dem betreffenden Dokument nicht ausdrücklich auf Thrombin hingewiesen, doch sei klar, daß der Fachmann zu dem Schluß gelangen würde, daß das darin offenbarte Reagens Thrombin enthalten müsse. Der Fachmann wisse nämlich, daß Thrombin eine zur Aktivierung von Faktor VIII notwendige Komponente sei. Tatsächlich werde in dem kombinierten Reagens des Dokuments (1) Thrombin gebildet, wenn man die Komponenten des "Coatest® Factor VIII"-Kits mische. Der Fachmann würde dies auch aus der Tatsache herleiten, daß - wie auf Seite 6 ausgeführt - gereinigte Faktor-VIII-Proben getestet würden, sowie aus der Tatsache, daß - wie aus Figur 3A ersichtlich - die Aktivierung von Faktor VIII bereits innerhalb von zwei Minuten nach dem Mischen der Reagenskomponenten stattgefunden habe. Gestützt auf die Verwendung des handelsüblichen "Coatest® Factor VIII"-Kits, dessen Zusammensetzung seit der Einführung 1984 unverändert geblieben sei, werde durch die in Dr. Roséns Erklärung dargelegten Experimente (siehe Dokument A) die Anwesenheit von Thrombin in einem kombinierten Reagens gemäß Dokument (1) demonstriert. In Dokument (19), in

dem dasselbe Kit verwendet werde wie in Dokument (1), werde dies in Figur 2 bestätigt, die zeige, daß die Präaktivierung von Faktor VIII im normalen Plasma durch humanes α -Thrombin einen vernachlässigbaren Einfluß auf den chromogenen Assay habe, da die Aktivierung von Faktor VIII im wesentlichen durch das aus dem Kit stammende Thrombin bewirkt werde. Tatsächlich werde in dem besagten handelsüblichen Kit Thrombin gebildet, weil darin Prothrombin und Faktor V enthalten seien, woraus sich unmittelbar nach dem Mischen der Reagentien Thrombin bilde. Das Vorhandensein der beiden Komponenten sei in der Dokumentation des "Coatest® Factor VIII"-Kits nicht offenbart worden, weil es sich dabei um ein Betriebsgeheimnis gehandelt habe. Im Lichte des Dokuments (1) sei es daher nicht erfinderisch, Thrombin zu einem bekannten Reagens hinzuzufügen, das Thrombin bereits als offensichtliche, notwendige Komponente enthalte.

Mangelnde erfinderische Tätigkeit liege auch vor, wenn man das Dokument (15) als Ausgangspunkt heranziehe. Der darin beschriebene chromogene Faktor-VIII-Assay verwende zwei verschiedene Reagentien, von denen das eine Faktor XIaß, Thrombin, Calciumionen und Phospholipide und das andere nur Faktor X enthalte. Diese würden nacheinander in separaten Pipettierungsschritten mit der zu testenden Plasmaprobe gemischt. Das Argument der Beschwerdegegnerin, wonach der Fachmann nicht erwartet hätte, daß man durch Kombination der Komponenten der beiden bekannten Reagentien aus Dokument (15) ein Reagens erhalte, das einige Stunden lang die notwendige Stabilität aufweise und zudem den Vorteil einer geringeren Zahl von Pipettierungsschritten biete, werde durch folgende Beobachtung widerlegt: i) erstens sei dem

Fachmann bekannt, daß die Mischung von Faktor XIaß und Faktor X - auch in Abwesenheit von Faktor VIII - zur Bildung von Faktor Xa geführt hätte, wodurch der Assay ruiniert worden wäre (siehe Dokument (2)); ii) zweitens sei, wie Dr. Rosén in seiner Erklärung zeige (siehe Dokument (A)), ein Reagens wie in Anspruch 1 vorgeschlagen, nicht stabil genug, um eine genaue Bestimmung zu ermöglichen, insbesondere, wenn Plasmaproben mit sehr niedrigem Faktor-VIII-Gehalt zu testen seien. In der Erklärung von Dr. Moritz (siehe Dokument (B)) werde bestätigt, daß das vorgeschlagene Reagens ungeeignet sei, wenn Faktor VIII in geringen Mengen oder gar nicht vorhanden sei, und die Generierung einer neuen Kalibrierungskurve vorgeschlagen. Es könne nicht erfinderisch sein, die größere Genauigkeit des aus Dokument (15) vorbekannten Verfahrens schlicht und einfach mit der Reduzierung der Pipettierungsschritte wettzumachen.

Anspruch 2

Die Reagenskomponente des Anspruchs 2 unterscheide sich dadurch von Reagens 1 aus Dokument (15), daß sie Faktor X anstelle von Phospholipiden enthalte. Faktor X bewirke jedoch dasselbe, es verhindere nämlich die unerwünschte Bildung von Faktor Xa bei der Lagerung der rekonstituierten Reagenslösung gemäß Dokument (15). Eine solche Substitution sei daher nicht erfinderisch.

Ansprüche 3 und 4

Die Trennung der zur Durchführung eines Faktor-VIII-Assays notwendigen Komponenten in zwei separate Reagentien werde bereits in Dokument (15) offenbart. Die

Möglichkeit einer variablen Zusammensetzung dieser Reagentien könne nicht als erfinderisch angesehen werden, weil die Trennung des Thrombins bzw. der Phospholipide von den anderen Komponenten die offenkundig unerwünschte Aktivierung von Faktor X ausschließe und damit falsche Ergebnisse verhindere.

Ansprüche 5 und 6

Die Konzentrationen der Bestandteile des Reagens gemäß Anspruch 5 seien konventionell. Die in Anspruch 6 erwähnte Verwendung von Komponenten humanen Ursprungs sei nur eine offensichtliche Möglichkeit. Deshalb sei der Gegenstand dieser Ansprüche nicht erfinderisch.

Ansprüche 7 bis 9

Da ein Reagens gemäß Anspruch 1 nicht erfinderisch sei, sei auch dessen Verwendung in einem Verfahren gemäß Anspruch 7 oder Anspruch 8 nicht erfinderisch.

Die Zugabe einer bestimmten zusätzlichen Menge von Faktor VIII mache den Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 9 nicht erfinderisch.

XI. Die Beschwerdegegnerin hat im wesentlichen folgendes vorgetragen:

Anspruch 1

Das im Dokument (1) beschriebene "kombinierte Reagens" unterscheide sich von einem Reagens gemäß Anspruch 1 dadurch, daß es kein Thrombin enthalte. Es sei zwar zutreffend, daß eine Faktor-VIII-aktivierende Substanz,

wie z. B. Thrombin, im Testsystem vorhanden sein müßte. Es sei aber keinesfalls wahrscheinlich, daß diese Faktor-VIII-aktivierende Aktivität bereits im "kombinierten Reagens" vor Zugabe der Probe vorhanden sei. Vielmehr sei auf Grund der langen Inkubationsphase der Probe mit dem kombinierten Reagens (20 Minuten bei 37 °C) davon auszugehen, daß der Faktor VIIIA durch die in der Probe vorhandene (geringe) Thrombinaktivität aktiviert werde oder daß in der Probe vorhandenes Prothrombin durch die Einwirkung von Faktor IXaß, Faktor X, Phospholipiden und Calciumchlorid zu Thrombin aktiviert werde. Ansonsten wäre nämlich eine derart lange Aktivierungszeit nicht erforderlich. Dokument (1) betreffe ein kombiniertes Reagens, enthaltend Faktor IXaß, Faktor X, Phospholipide und Calciumchlorid, das einer Probe zur Bestimmung von Faktor VIII zugegeben werde. Nach einer 20 minütigen Aktivierung werde die quantitative Bestimmung in bekannter Weise durchgeführt. Daß Thrombin im Reagens vorgesehen werden müsse oder daß das Reagens Thrombin aufweise, sei im Dokument (1) für den Fachmann keineswegs implizit.

Durch die Erklärung von Dr. Rosén werde nicht demonstriert, daß das kombinierte Reagens aus Dokument (1) Thrombin enthalte. Dr. Rosén stütze sich insbesondere auf die Behauptung, daß sich das "Coatest® Factor VIII"-Kit seit 1984 nicht verändert habe. Dies werde aus mehreren Gründen bestritten. So sei insbesondere anzunehmen, daß die exakte Zusammensetzung der Reagentien des "Coatest® Factor VIII"-Kits aus dem Jahre 1984 vor allem hinsichtlich angeblicher Spuren vorhandener Enzymmengen nicht mehr festgestellt werden könne. Außerdem erscheine es zumindest widersprüchlich, wenn auf der einen Seite behauptet werde, daß das

erfindungsgemäße Reagens zur Faktor-VIII-Bestimmung ungeeignet sei, und auf der anderen Seite ein Test am Markt angeboten werde (siehe Dokument (17)), bei dem gerade ein solches Reagens als besonders vorteilhaft herausgestellt werde.

Gemäß Dokument (15) werde ein Reagens 1, enthaltend Thrombin, Faktor IXa β , Calciumchlorid und Phospholipide, verdünntem Humanplasma zugegeben. Nach einer Inkubation werde Reagens 2, enthaltend Faktor X, zugegeben und die Faktor-Xa-Bildung gemessen. Die Aufgabe, die der vorliegenden Erfindung zu Grunde gelegen habe, bestehe darin, ein Reagens zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität zur Verfügung zu stellen, das ein einfaches und mit möglichst wenigen Pipettierungsschritten durchführbares Verfahren ermögliche und mit dem u. a. großangelegte Reihenuntersuchungen schnell und effektiv durchgeführt werden könnten.

Erst mit der vorliegenden Erfindung habe nämlich gezeigt werden können, daß selbst die Vereinigung aller in Anspruch 1 vorgesehenen Bestandteile - sogar bei herkömmlichem Aufreinigungsgrad dieser Bestandteile, wie in der Erklärung von Frau Moritz (siehe Dokument (B)) demonstriert - nicht zu einer Instabilität des Reagens geführt habe, die eine Faktor-VIII-Bestimmung hinsichtlich sehr geringer Faktor-VIII-Aktivitäten nicht praktikabel machen würde, wohl aber zu einer weiteren Reduzierung der Pipettierungsschritte.

Das Nachfolgeprodukt des "Coatest® Factor VIII"-Kits, d. h. das in Dokument (17) beschriebene, sogenannte "Coamate® Factor VIII"-Kit der Beschwerdeführerin, greife gerade auf ein Reagens gemäß Anspruch 1 zurück.

Demzufolge erfülle Anspruch 1 die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

Ansprüche 2 bis 4

Bislang habe die Fachwelt nicht in Erwägung gezogen, in einer Reagenskomponente die Faktoren IXa β und X sowie Thrombin und Calciumionen in einem Reagens bzw. in einer Reagenskomponente zur Verfügung zu stellen, da Calciumionen als Enzymaktivatoren bekannt seien und man bei einem derartigen Gemisch in Anwesenheit von Calciumionen mit proteolytischen oder autokatalytischen Prozessen rechnen müßte. Deshalb sei die vorzeitige Kombination der Faktoren IXa β und X mit Thrombin zur Faktor-VIII-Bestimmung stets vermieden worden.

Darüber hinaus sollten auch Reagenskomponenten zur Verfügung gestellt werden, die einfach herzustellen und zu lagern seien sowie in einfacher Weise in einem Kit kombiniert und rekonstituiert werden könnten.

Im übrigen biete die Kombination der drei Proteinkomponenten (Faktor IXa β , Faktor X und Thrombin) in einer Reagenskomponente (zusammen mit Calciumionen) Vorteile bei der Rekonstitution der lyophilisierten Reagenskomponente, da damit nurmehr ein proteinäres Lyophilisat zu rekonstituieren sei.

Demzufolge erfüllten die Ansprüche 2 bis 4 die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

Ansprüche 5 und 6

Da die Ansprüche 5 und 6 abhängig von Anspruch 1 seien, erfüllten auch sie die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

Ansprüche 7 bis 9

Da die Ansprüche 7 bis 9 ein Verfahren betreffen, in dem eine Probe mit einem Reagens gemäß Anspruch 1 umgesetzt werde, erfüllten auch sie die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

XII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.

XIII. Die Beschwerdegegnerin beantragte, die Beschwerde zurückzuweisen.

Entscheidungsgründe

1. Nach dem Bescheid der Beschwerdekammer zur Vorbereitung der mündlichen Verhandlung (siehe vorstehend Nr. V) hat die Beschwerdeführerin ihre in der Beschwerdebegründung neu erhobenen Einwände unter Artikel 54 und 123 (EPÜ) nicht weiterverfolgt. Deshalb wurde während der mündlichen Verhandlung nur die Frage der erfinderischen Tätigkeit erörtert, d. h. die einzige Frage, über die im vorliegenden Fall zu entscheiden ist.

Erfinderische Tätigkeit des Anspruchs 1

2. Jedes der Dokumente (1) und (15) wurde von den Beteiligten als geeigneter Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit angesehen.

Dokument (1)

3. Das Dokument (1) beschreibt einen chromogenen Mikrotiterplatten-Assay zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität. Die Reagentien eines "Coatest® Factor VIII"-Kits wurden rekonstituiert und nach den Anweisungen des Herstellers gemischt. Unmittelbar vor der Verwendung wurden zwei Teile des Faktorreagens enthaltend Faktor IXa β , Faktor X und Phospholipide mit einem Teil Calciumchlorid gemischt, so daß ein **kombiniertes Reagens** entstand. Das Assay-Verfahren einschließlich der Herstellung des kombinierten Reagens ist in Figur 1 auf Seite 7 dargestellt. Das aus vier Komponenten (Faktor IXa β , Faktor X, Phospholipiden und CaCl₂) bestehende kombinierte Reagens wurde in die Vertiefungen der Mikroplatte verteilt, die Aliquots der zu testenden Probe enthielten. Dann wurde die Platte für eine Aktivierungszeit von 20 Minuten bei 37 °C inkubiert, um ein Plateau der Generierung von Faktor Xa herbeizuführen (siehe Figur 3A und 3B auf Seite 10). Ein chromogenes Substrat wurde hinzugefügt, so daß es durch den in der Aktivierungsphase in den Vertiefungen entstandenen Faktor Xa hydrolysiert werden konnte. Nach einer weiteren Inkubation wurde die Hydrolyse durch Zugabe eines Citratpuffers beendet. Die Absorption wurde bei 405 nm gemessen.

4. Zu Dokument (1) brachte die Beschwerdeführerin, die auch die gegenwärtige Herstellerin des "Coatest® Factor VIII"-Kits ist, folgendes vor:
- a) Auch wenn Dokument (1) dies nicht explizit offenbare, enthalte das kombinierte Reagens, das beim Mischen der beiden Teile des "Coatest® Factor VIII"-Kits entstehe, Thrombin. Dies ergebe sich aus der Tatsache, daß das Faktorreagens des Kits neben den Faktoren IXa β und X auch **Prothrombin** und **Faktor V** enthalte, woraus sich beim Mischen mit Phospholipiden und Calciumchlorid sofort ausreichende Mengen an Thrombin zur Aktivierung von Faktor VIII bildeten. Das Vorhandensein dieser zusätzlichen Komponenten sei in der Dokumentation zum "Coatest® Factor VIII"-Kit **nicht preisgegeben**, sondern als **Betriebsgeheimnis** gewahrt worden (siehe Seite 7 des Schreibens der Beschwerdegegnerin vom 13. April 2004).
 - b) Gestützt auf die in Dokument (1) enthaltene Information hätte der Fachmann vermutet, daß das kombinierte Reagens gemäß Dokument (1) Thrombin enthält (siehe Abschnitt X, erster Absatz oben).
 - c) Daß Thrombin in einem kombinierten Reagens gemäß Dokument (1) vorhanden war, werde durch die Erklärung von Dr. Rosén gestützt (siehe Dokument (A)), der bei seinen Experimenten das "Coatest® Factor VIII"-Kit Los 3493 verwendete und Thrombin in dem kombinierten Reagens bereits bei Lagerzeit 0 vorgefunden habe (siehe Figur 8). Wie Dr. Rosén erklärt habe, wurde "die Zusammensetzung dieser Reagentien seit der Einführung von Coatest Factor VIII 1984 nicht

verändert". Diesbezüglich wurden auch mehrere Erklärungen eingereicht, siehe z. B. Dokument (21).

5. Sicher gewußt hätte der Fachmann beim Lesen von Dokument (1) nach Ansicht der Kammer nur, daß das darin genannte "Coatest® Factor VIII"-Kit **vier Komponenten** umfaßt, nämlich Faktor IXaß, Faktor X, Phospholipide und Calciumchlorid. Die Begleitdokumentation zum "Coatest® Factor VIII"-Kit hätte dies bestätigt, weil das **angebliche** Vorhandensein der weiteren Komponenten Prothrombin und Faktor V zugegebenermaßen nicht offengelegt wurde.
- 5.1 Damit stellt sich die Frage: Hätte der Fachmann allein aufgrund der im Dokument (1) enthaltenen Informationen oder Daten vermutet, daß das Kit Thrombin bzw. Prothrombin und Faktor V enthält?
- 5.2 Die Kammer ist zu dem Schluß gelangt, daß diese Frage aus folgenden Gründen zu verneinen ist: **i)** in dem betreffenden Dokument wird weder direkt noch indirekt auf Thrombin bzw. Prothrombin und Faktor V als aktivierende Substanzen für Faktor VIII eingegangen, wenngleich der Aktivierungsschritt ausdrücklich unter Hinweis auf Standard- und Probeverdünnungen erwähnt wird (siehe Figur 1); **ii)** die Tatsache daß - wie von der Beschwerdeführerin betont - gereinigte Faktor-VIII-Proben unter Verwendung des Kits getestet wurden, hätte den Fachmann nicht unbedingt auf die Idee gebracht, daß Thrombin, wenn überhaupt, im Kit selbst vorhanden ist. Der Reinigungsgrad dieses Faktors war de facto nicht angegeben; es hieß keineswegs, daß es thrombinfrei sei. Nirgendwo wurde aufgezeigt, daß seine Aktivierung sofort erfolgte; die in Figur 3A ausgewiesene

Aktivierung innerhalb von zwei Minuten wäre als wahrscheinliche Folge von Thrombinspuren in den Plasmaproben interpretiert worden.

6. In bezug auf die Frage, was das im Dokument (1) genannte "Coatest® Factor VIII"-Kit über die dem Fachmann bekannten Bestandteile hinaus tatsächlich enthielt, stellt die Kammer fest, daß er mit Sicherheit die vier deklarierten Komponenten enthielt. Ob er seinerzeit die nicht deklarierten Komponenten Prothrombin und Faktor V enthielt, ist ungewiß und wurde von der Beschwerdeführerin nicht ausreichend bewiesen. Dr. Rosén legte seiner Erklärung (siehe Dokument (A)) die Verwendung von Los 3493 zugrunde. Ob es sich dabei um das Los von Dokument (1) handelt, ist nicht bekannt, denn letzteres enthält keinen Hinweis auf ein bestimmtes Los. Daß es sich um dasselbe Los handelt, ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, wenn nicht gar ausgeschlossen, wenn man sich den langen zeitlichen Abstand vor Augen hält (12 Jahre). Ebenso im Hinblick auf den langen zeitlichen Abstand zu den Geschehnissen können die Erklärungen von Dr. Rosén (siehe Dokument (A)) und anderen (siehe z. B. Dokument (21)), daß sich die Spezifikation für das Faktorreagens seit 1984 nicht geändert habe, nicht als ausreichend angesehen werden, um zu beweisen, daß die behaupteten "geheimen" Komponenten seinerzeit tatsächlich vorhanden waren. Darüberhinaus ist keiner der Erklärungen zu entnehmen, ob sich die "unveränderte Zusammensetzung" auf die in der Begleitdokumentation deklarierten Komponenten oder auch auf die angeblich heimlich hinzugefügten zusätzlichen Komponenten bezog. Aus keiner der Erklärungen geht hervor, wann und warum beschlossen wurde, diese "geheimen" Ingredienzien

hinzuzufügen. Alles in allem erscheint der Kammer die Behauptung der Beschwerdeführerin deshalb wenig überzeugend.

7. Das gilt auch für die kontroverse Erklärung von Dr. Rosén (siehe Dokument (A), Nr. 10, Seiten 11 und 12), daß Thrombin in einem 1999 unter Verwendung der Komponenten eines "Coatest® Factor VIII"-Kits hergestellten kombinierten Reagens festgestellt wurde. Die Kammer sieht den Nachweis von Thrombin zu eben dem Zeitpunkt (Zeit 0), zu dem die Komponenten des Kits gemischt werden, als nicht ausreichend, weil die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin nämlich die weitere Mitwirkung von Faktor Xa erfordert hätte, der im "Coatest® Factor VIII"-Kit gar nicht vorhanden war. Auch Dokument (19) beweist nicht, daß das kombinierte Reagens gemäß Dokument (1) Thrombin enthält, zumindest was die Begründung angeht, daß der Assay des "Coatest® Factor VIII"-Kits nicht die Entstehung eines "kombinierten Reagens" umfasse.
8. Die Kammer hat deshalb alle im Dokument (1) aufgeführten Spekulationen über das Vorhandensein von Thrombin im "Coatest® Factor VIII"-Kit unberücksichtigt gelassen und ist abschließend zu der Auffassung gelangt, daß der Fachmann dem Inhalt dieses Dokuments nur das augenscheinlich Erkennbare entnommen hätte, nämlich daß es sich auf einen vereinfachten Assay zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität auf der Grundlage eines handelsüblichen Kits bezieht, das die vier Komponenten Faktor IXaß, Faktor X, Phospholipide und Calciumchlorid umfaßt.

Dokument (15)

9. Das Dokument (15), das zwei Jahre nach Dokument (1) veröffentlicht wurde, beschreibt einen chromogenen Faktor-VIII-Assay zur klinischen Verwendung, dem dieselbe chromogene Substratmethode zugrunde liegt wie dem Dokument (1) und dem patentgemäßen Assay; es wird nämlich in Anwesenheit von Calciumionen und Phospholipiden Faktor X durch Faktor IXa β zu Faktor Xa aktiviert, dann hydrolysiert Faktor Xa ein spezifisches chromogenes Substrat und setzt dabei ein Chromophor frei, anschließend wird spektrophotometrisch bei 405 nm die Farbe abgelesen. Anders als bei den in Dokument (1) und im Patent beschriebenen Assays verwendet man bei dem Assay gemäß Dokument (15) jedoch nicht nur ein Reagens, sondern zwei getrennte Reagentien (Reagens 1, enthaltend Faktor IXa β , Thrombin, Calciumionen und Phospholipide, und Reagens 2, enthaltend Faktor X), und zwar in einem Verfahren, bei dem als Zwischenschritt noch ein **Vormischen der zu testenden Probe** mit Reagens 1 stattfindet. Auf Seite 204 in Dokument (15) schlagen die Verfasser außerdem vor, wie sich die Pipettierschritte reduzieren lassen, nämlich indem man das verdünnte Plasma mit Reagens 2 vermischt und dieser Mischung anschließend Reagens 1 zugibt.

Nächstliegender Stand der Technik

10. Die vorstehende Analyse zeigt, daß von den genannten Dokumenten das Dokument (15), in dem ein Mischen der Reagentien mit der Probe vorgesehen ist, weiter vom Gegenstand des Anspruchs 1 entfernt ist als Dokument (1), das ein kombiniertes Reagens mit vier der fünf Komponenten aus dem beanspruchten Reagens beschreibt.

Mithin wird Dokument (1) als nächstliegender Stand der Technik angesehen.

Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit

11. Vor dem Hintergrund des Dokuments (1) könnte die zu lösende technische Aufgabe als Bereitstellung eines weiteren einfachen und praktischen Assays zur klinischen Verwendung betrachtet werden, wobei die beanspruchte Lösung in einem thrombinhaltigen Reagens besteht. Über das Reagens wird gesagt, daß es lange genug stabil sei, um im Laufe eines Arbeitstages in einer Reihe von Assays verwendet werden zu können (siehe Beschreibung des Streitpatents, Seite 1, Zeilen 41 bis 46 sowie die Erklärung von Dr. Moritz, Dokument (B)). Letzteres wird von der Beschwerdeführerin bestritten, die auf der Grundlage der Erklärung von Dr. Rosén (siehe Dokument (A), Nr. 8) vorgebracht hat, daß das Reagens nicht die erforderliche Stabilität aufweise, um mindestens einen ganzen Arbeitstag lang verwendet werden zu können. Dazu ist jedoch festzustellen, daß die Aussage der Beschwerdeführerin durch Dokument (17) widerlegt wird, d. h. durch die Broschüre zu dem von ihr selbst später kommerziell vertriebenen "Coamate® Factor VIII"-Kit, das die Kombination der fünf Komponenten gemäß Anspruch 1 enthält und für das - neben einer Auflistung von Vorteilen - eine Stabilität in Lösung von 48 Stunden bei 2 bis 8 °C angegeben wird. Deshalb ist die Kammer der Überzeugung, daß die zugrundeliegende technische Aufgabe durch die vorgeschlagene Lösung gelöst wird.

12. Hinsichtlich der erfinderischen Tätigkeit stellt sich somit die Frage, ob irgend etwas im Stand der Technik den Fachmann veranlaßt hätte, dem kombinierten Reagens gemäß Dokument (1) Thrombin hinzuzufügen.

13. Keiner der im Stand der Technik beschriebenen Faktor-VIII-Assays beschreibt oder legt nahe, daß alle für den Assay notwendigen Komponenten in einem Reagens zu kombinieren sind, bevor die Probe hinzugefügt wird. Von Thrombin war bekannt, daß es zur Aktivierung von Faktor VIII und folglich für die durch aktivierten Faktor VIII zusammen mit Faktor IXa β , Phospholipiden und Calciumionen bewirkte Umwandlung von Faktor X in Faktor Xa notwendig war. In den bekannten Assays wurde jedoch entweder das in der zu testenden Probe vorhandene endogene Thrombin verwendet (siehe Dokument (1)) oder exogenes Thrombin, das vom Faktor X getrennt war (siehe Dokumente (4) und (5)). Eine Vereinfachung des Assays, insbesondere im Hinblick auf seine Eignung zur Automatisierung, wurde als sehr wünschenswert empfunden. Allerdings gab es starke Vorbehalte dagegen, alle Komponenten bereits im voraus zu mischen. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, daß sich der Stand der Technik nach der Veröffentlichung von Dokument (1), in dem vier Komponenten in einem Reagens kombiniert wurden, auf chromogene Substratassays konzentrierte, die zwei getrennte Reagentien benutzten (siehe Dokumente (4) und (5)). So zogen die Verfasser von Dokument (15) trotz erkennbarer Absicht, das Verfahren dieser Assays zu vereinfachen, nicht etwa in Betracht, ihre beiden Reagentien 1 und 2 durch ein einziges Reagens zu ersetzen, sondern kehrten vielmehr die Reihenfolge der Verwendung der Reagentien um. Des weiteren bestätigt die von Dr. Rosén in seiner Erklärung zum Ausdruck

gebrachte Skepsis hinsichtlich der Eignung der vorgeschlagenen Lösung für den täglichen klinischen Einsatz, daß es Vorbehalte gegen die Vermischung sämtlicher Komponenten gab.

14. Somit kann nach Ansicht der Kammer die Hinzufügung von Thrombin zu dem bereits vereinfachten Assay gemäß Dokument (1) nur im nachhinein als naheliegend angesehen werden. Die vorgeschlagene Lösung weist vielmehr trotz ihrer offenkundigen Schlichtheit Vorteile für die praktische klinische Verwendung sowie für die Automatisierung auf. Wie oben festgestellt (siehe Nr. 11), wird dies auch durch die Beschreibung der vielen Vorteile des "Coamate® Factor VIII"-Kits bestätigt, der später von der Beschwerdeführerin kommerziell vertrieben wurde (siehe Dokument (17)).
15. Die Kammer ist daher zu dem Schluß gelangt, daß der Gegenstand des Anspruchs 1 erfinderisch ist.

Erfinderische Tätigkeit der Ansprüche 2 bis 9

16. Anspruch 2 ist auf eine Reagenskomponente gerichtet und jeder der Ansprüche 3 und 4 auf ein Set aus zwei verschiedenen Reagenskomponenten (A und B bzw. C und D). Die verschiedenen Grundbestandteile der Reagenskomponenten der Ansprüche 2 bis 4 liegen in verschiedenen, bis dahin nicht beschriebenen Kombinationen vor. Die Reagenskomponente des Anspruchs 2 und eine der beiden Reagenskomponenten der Ansprüche 3 und 4 (nämlich die Reagenskomponenten A und C) enthalten jeweils zumindest Faktor IXa β , Faktor X und Calciumionen. Die Reagenskomponenten der Ansprüche 2 bis 4 dienen als Zwischenprodukte zur Herstellung eines

Reagens gemäß Anspruch 1 und sollten daher über eine längere Lagerzeit hinweg so stabil sein, daß kein Faktor X aktiviert wird, bevor sie für das besagte Präparat verwendet werden.

17. Als nächstliegender Stand der Technik kann wiederum Dokument (1) angesehen werden. Es beschreibt die Verwendung von Zwischenreagentien, die Bestandteile eines "Coatest® Factor VIII"-Kits sind, welches laut den Herstellerangaben im Dokument (20) (siehe Seite 5 (14)) in getrennten Fläschchen lyophilisierte Proteine (aus Rindern gewonnene Faktoren IXa β und X), eine Phospholipidsuspension aus Schweinehirn und Calciumchlorid enthielt.
18. Die zu lösende technische Aufgabe kann als Bereitstellung weiterer Zwischenreagentien eines Faktor-VIII-Assays betrachtet werden, die über eine längere Lagerzeit hinweg stabil sind.
19. Daß im "Coatest® Factor VIII"-Kit die Faktoren IXa β und X von den Calciumionen und Phospholipiden getrennt wurden, zeigt, was der Fachmann am Prioritätstag dachte, was im Stand der Technik bekannt war und was im Dokument (2) bestätigt wurde (siehe den Absatz, der die beiden Spalten auf Seite 3439 verbindet und den ersten vollständigen Absatz in der rechten Spalte derselben Seite), nämlich daß Faktor IXa β in Anwesenheit von Calciumionen und Phospholipiden, aber in Abwesenheit von Faktor VIII langsam Faktor X aktiviert. Eine solche Aktivierung könnte bei Zwischenprodukten, die über einen längeren Zeitraum zu lagern sind, einen erheblichen Nachteil darstellen. Dieselbe Überlegung kommt im Dokument (4) zum Ausdruck; es beschreibt ein

Kit zur chromogenen Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität, das ein Fläschchen mit einem lyophilisierten Faktor-VIII-Präparat und ein Fläschchen mit einem lyophilisierten Präparat aus Faktor IXa β , Thrombin, Calciumchlorid und Phospholipiden enthält. Der Fachmann hätte mit Sicherheit vermieden, Faktor IXa β , Faktor X und zusätzliche Komponenten wie Calciumionen zusammenzubringen.

20. Aus diesem Grund wird der Gegenstand der Ansprüche 2 bis 4 als erfinderisch angesehen.
21. Der Gegenstand der Ansprüche 5 bis 9 ist ebenfalls als erfinderisch anzusehen, da die Ansprüche auf spezifische Ausführungsformen des erfinderischen Reagens gemäß Anspruch 1 (Ansprüche 5 und 6) bzw. auf dessen Verwendung (Ansprüche 7 bis 9) gerichtet sind.

Schlußfolgerung

22. In Anbetracht des oben Gesagten erfüllen die Ansprüche in der erteilten Fassung die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellebeamte:

Der Vorsitzende:

A. Wolinski

L. Galligani