

**Interner Verteilerschlüssel:**

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

**ENTSCHEIDUNG**  
vom 10. März 2004

**Beschwerde-Aktenzeichen:** W 0011/03 - 3.3.8

**Anmeldenummer:** PCT/EP02/06914

**Veröffentlichungsnummer:**

**IPC:**

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

Verfahren zur Bestimmung der Interaktionen zwischen  
Keratinocyten und Neuronen

**Anmelder:**

Cognis France S.A.

**Einsprechender:**

-

**Stichwort:**

Co-Kultur Keratinocyten/Cognis

**Relevante Rechtsnormen:**

PCT Art. 17(3)a)

PCT R. 13, 13.1, 13.2, 40.1, 40.2c), 40.2e)

**Schlagwort:**

"Nichteinheitlichkeit a posteriori (bejaht)"

**Zitierte Entscheidungen:**

G 0001/89

**Orientierungssatz:**

-



Aktenzeichen: W 0011/03 - 3.3.8  
International Anmeldung: EP02/06914

**E N T S C H E I D U N G**  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.8  
vom 10. März 2004

**Anmelder:** Cognis France S.A.  
Boussens  
F-31360 Saint-Martory (FR)

**Vertreter:** Fabry, Bernd  
Cognis Deutschland GmbH & Co KG  
Postfach 13 01 64  
D-40551 Düsseldorf (DE)

**Angefochtene Entscheidung:** Widerspruch gemäß Regel 40.2 c) des Vertrages über internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens gegen die Aufforderung des Europäischen Patentamts (Internationale Recherchenbehörde) vom 1. Oktober 2002 zur Zahlung einer zusätzlichen Recherchegebühr.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender:** L. Galligani  
**Mitglieder:** P. Julia  
B. Günzel

## Sachverhalt und Anträge

I. Die Anmelderin hat am 22. Juni 2002 beim Europäischen Patentamt die internationale Anmeldung PCT/EP02/06914 mit insgesamt 20 Ansprüchen eingereicht. Die Ansprüche 1, 13, 15, 18 und 19 hatten folgenden Wortlaut:

"1. Verfahren zur Bestimmung von Interaktionen zwischen Keratinocyten und Neuronen, bei dem die beiden Zelltypen in Co-Kultur in zwei separaten Kompartimenten kultiviert werden, welche den Durchlass und den Austausch von Nervenfasern und/oder löslichen Faktoren zulassen.

13. Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch Stressfaktoren auf die Bildung von multigeschichteten Epithelium und insbesondere auf die Bildung der Hornschicht der Haut durch Verwendung von Keratinocyten auf einem Substrat, beispielweise Kollagengel, in Co-Kultur, enthaltend Zellen ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Fibroblasten, Neuronen, Glia-Zellen, Melanocyten und Langerhanszellen.

15. Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch chemische Substanzen auf die Bildung von multigeschichteten Epithelium und insbesondere auf die Bildung der Hornschicht der Haut durch Verwendung von Keratinocyten auf einem Substrat, beispielweise Kollagengel, in Co-Kultur, enthaltend Zellen ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Fibroblasten, Neuronen, Glia-Zellen, Melanocyten und Langerhanszellen.

18. Vorrichtung zur Bestimmung von Interaktionen zwischen Keratinocyten und Neuronen aus Spinalganglien gemäß Ansprüche 1 bis 12, bei der die beiden Zelltypen

in Co-Kultur in zwei separaten Kompartimenten kultiviert werden, welche den Durchlass und den Austausch von Nervenfasern und/oder löslichen Faktoren zulassen.

19. Verwendung von Keratinocyten und/oder Neuronen aus Spinalganglien in Co-Kultur zur Untersuchung der Interaktion zwischen diesen Zellen, insbesondere zur Untersuchung von Effekten gemäß Anspruch 12, 14 und 15 auf die Interaktion dieser Zellen."

II. Mit Bescheid vom 1. Oktober 2002 hat das Europäische Patentamt in seiner Eigenschaft als Internationale Recherchenbehörde ("IRB") der Anmelderin, gestützt auf Artikel 17 (3) a) und Regel 40.1 PCT, eine Aufforderung zur Zahlung von fünf zusätzlichen Recherchegebühren mit dem Hinweis zugestellt, daß die internationale Anmeldung dem Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht entspreche. Diese Aufforderung stützte sich auf das Ergebnis einer Vorabrecherche, die u. a. folgende Entgegenhaltungen ergeben hatte:

- (1) A. K. Hall et al., J. Neuroscience, Bd. 17, Nr. 8, Seiten 2775-2784, 15. April 1997;
- (2) I.-T. Huang et al., Neuroscience, Bd. 94, Nr. 3, Seiten 965-973, 11. Oktober 1999;
- (3) P. W. Reeh, Progress in Brain Research, Bd. 74, Seiten 271-276, 1988; und
- (6) WO-A-91/16010 (31. Oktober 1991).

III. In der Zahlungsaufforderung hieß es, daß die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe gewesen

sei, ein Verfahren zur Bestimmung der Interaktionen zwischen Keratinocyten und anderen Zellen, wie z. B. Fibroblasten oder Neuronen, zur Verfügung zu stellen. Das ursprüngliche gemeinsame Konzept, welches den Gegenstand aller Ansprüche verbunden hätte, sei die Verwendung von Co-Kulturen aus Keratinocyten und anderen Zellen in solchen Verfahren, wobei die Zellen in Kontakt miteinander stehen und lösliche Faktoren austauschen können. Im Hinblick auf die genannten Dokumente, die sowohl die Co-Kultivierung von Keratinocyten und Fibroblasten, die miteinander in Kontakt stehen, als auch deren Verwendung zum Testen des Einflusses von Substanzen auf die Zellen beschrieben, könne dieses gemeinsame Konzept jedoch nicht mehr als neu und erfinderisch angesehen werden. Da kein anderes technisches Merkmal identifiziert werden konnte, das als besonderes technisches Merkmal einen technischen Zusammenhang bestimmen könnte, würden die Erfordernisse der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt. Die IRB nannte sechs Gruppen von Ansprüchen, die jeweils einer erfinderischen Idee zuzurechnen seien:

1. Ansprüche: 1-12, 18 (vollständig), 19, 20 (teilweise)

Verfahren zur Bestimmung von Interaktionen zwischen kokultivierten Keratinocyten und Neuronen, die durch Kompartimente getrennt sind und Vorrichtung dafür

2. Ansprüche: 13-17, 19, 20 (alle teilweise)

Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch Stressfaktoren auf die Bildung von

multigeschichtetem Epithelium bestehend aus  
Keratinocyten und Fibroblasten

3. Ansprüche: 13-17, 19, 20 (alle teilweise)

Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch  
Stressfaktoren auf die Bildung von  
multigeschichtetem Epithelium bestehend aus  
Keratinocyten und Neuronen

4. Ansprüche: 13-17, 19, 20 (alle teilweise)

Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch  
Stressfaktoren auf die Bildung von  
multigeschichtetem Epithelium bestehend aus  
Keratinocyten und Glia-Zellen

5. Ansprüche: 13-17, 19, 20 (alle teilweise)

Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch  
Stressfaktoren auf die Bildung von  
multigeschichtetem Epithelium bestehend aus  
Keratinocyten und Melanocyten

6. Ansprüche: 13-17, 19, 20 (alle teilweise)

Verfahren zur Untersuchung von Effekten durch  
Stressfaktoren auf die Bildung von  
multigeschichtetem Epithelium bestehend aus  
Keratinocyten und Langerhanszellen

IV. Mit Schreiben vom 15. Oktober 2002 hat die Anmelderin  
die angeforderten zusätzlichen Recherchegebühren unter  
Widerspruch entrichtet und zur Begründung des

Widerspruchs im wesentlich ausgeführt, daß Ziel der Anmeldung sei, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem es möglich sei, in vitro Untersuchungen durchzuführen, die ein möglichst realitätsnahes Modell zur Analyse der Interaktion zwischen Neuronen und Keratinocyten lieferten und mit dem die schnelle und die langsame Interaktion dieser beiden Zelltypen untersucht werden könnte. In diesem Verfahren könnten sowohl tierische als auch menschliche Zellen eingesetzt werden. Das Verfahren könne ferner zur Untersuchung von pathogenen Mediatoren, zur Identifizierung und Optimierung neuer Wirkstoffe für Kosmetik und für die Behandlung kutaner Krankheiten, zur Untersuchung von Einflüssen, wie z. B. Stressfaktoren und chemischen Substanzen, eingesetzt werden. Die gemeinsame erfinderische Idee zur Lösung dieser komplexen Aufgaben bestehe im Aufbau eines Zellkultursystems, in dem zwei unterschiedliche Zellkulturen als Co-Kultur in separaten Kompartimenten kultiviert würden, die den Durchlass von Nervenfasern und/oder Mediatoren zuließen. Die zwei unterschiedlichen eingesetzten Zellarten seien Keratinocyten und eine weitere Zellart, die mit Keratinocyten in Verbindung stehen. Daher hat die Anmelderin beantragt, die Uneinheitlichkeitsbeanstandung aufzuheben und die zusätzlichen Recherchegebühren zurückzuzahlen.

- V. Am 19. Februar 2003 wurde der internationale Recherchenbericht der Anmelderin übermittelt.
  
- VI. Am 19. Februar 2003 hat der Ausschuß der IRB im Rahmen der Überprüfung des Widerspruchs gemäß Regel 40.2 e) PCT mitgeteilt, daß der Einwand der Nichteinheitlichkeit aufrechterhalten werde, und hat die Anmelderin für die

weitere Prüfung des Widerspruchs zur Zahlung einer Widerspruchsgebühr von EUR 1.020,00 innerhalb eines Monats aufgefordert. In seiner Begründung wiederholte der Ausschuß die bereits im Bescheid der IRB vom 1. Oktober 2002 gegebenen Gründe für die Uneinheitlichkeit und erläuterte diese näher. Im Hinblick auf die Tatsache, daß das Merkmal der "separaten Kompartimente" in Ansprüchen 13-17, 19 und 20 fehle, könne dieses Merkmal nicht als "besonderes technisches Merkmal" im Sinne der Regel 13.2 PCT angesehen werden, welches einen technischen Zusammenhang zwischen allen beanspruchten Erfindungen etablieren könnte. "Die Verwendung von Co-Kulturen aus Keratinocyten und anderen Zellen in Verfahren zur Bestimmung der Interaktion zwischen diesen Zellen, wobei die Zellen in Kontakt miteinander stehen und lösliche Faktoren austauschen können" sei daher die einzige allgemeine Idee zwischen allen beanspruchten Erfindungen. Diese Idee wurde aber bereits in den Entgegnhaltungen (1) bis (3) und (6) jeweils unabhängig voneinander beschrieben.

VII. Die Widerspruchsgebühr wurde am 10. März 2003 entrichtet.

### **Entscheidungsgründe**

1. Der Widerspruch ist zulässig.
  
2. Gemäß **Regel 13.1 PCT** darf sich die internationale Anmeldung nur auf eine Erfindung oder eine Gruppe von Erfindungen beziehen, die so zusammenhängen, daß sie eine allgemeine erfinderische Idee verwirklichen. Nach **Regel 13.2 PCT** ist das Erfordernis der Einheitlichkeit



der Erfindung nur erfüllt, wenn zwischen den Erfindungen ein technischer Zusammenhang besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden besonderen technischen Merkmalen zum Ausdruck kommt. Unter dem Begriff "**besondere technische Merkmale**" sind diejenigen technischen Merkmale zu verstehen, die einen Beitrag jeder beanspruchten Erfindung als Ganzes zum Stand der Technik bestimmen.

3. Das Fehlen der Einheitlichkeit kann unmittelbar - **a priori** -, also vor der Prüfung der Ansprüche in Bezug auf den durch die Recherche aufgefundenen Stand der Technik, erkennbar sein. Im Hinblick auf die Entscheidung der Großen Beschwerdekammer G 1/89 (ABl. EPA 1991, 155) ist die IRB jedoch auch befugt, eine Beanstandung **a posteriori**, also unter Berücksichtigung des durch die Recherche aufgefundenen Standes der Technik nach einer vorläufigen Prüfung hinsichtlich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit zu erheben und gegebenenfalls weitere Recherchegebühren zu verlangen.
  
4. Die Aufgaben der vorliegenden Erfindung werden auf Seite 3, Zeile 25 bis Seite 4, Zeile 5 der Anmeldung deutlich dargestellt. Ein **erster Gegenstand** der Erfindung wird auch auf Seite 4, Zeile 9 bis 11 beschrieben. Dieser Gegenstand ist u. a. dadurch gekennzeichnet, daß beide Zelltypen, Keratinocyten und Neuronen, in Co-Kultur in zwei separaten Kompartimenten kultiviert werden. Bevorzugte Bestandteile, Varianten und Ausführungsformen dieses Gegenstandes sind in der Beschreibung ausführlich definiert (siehe Seite 4, Zeile 14 bis Seite 9, Zeile 10). Alle diese Ausführungsformen sind auch dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Zelltypen räumlich getrennt in zwei

Kompartimenten kultiviert werden. Jedoch ist ein Austausch und ein Durchlass von löslichen Faktoren und Nervenfasern immer möglich (siehe u. a. Seite 5, Zeilen 19 bis 27, Seite 6, Zeilen 9 bis 10, usw.).

**Weitere Gegenstände** der Erfindung werden auf Seite 9 in Erwägung gezogen. Diese Gegenstände sind aber nur durch die Verwendung von Keratinocyten auf einem Substrat, beispielsweise Kollagengel, in Co-Kultur mit anderen Zellarten gekennzeichnet. Bei diesen Gegenständen fehlt jedoch jeglicher Bezug auf eine Co-Kultur in zwei räumlich getrennten Kompartimenten, die einen Austausch und einen Durchlass von löslichen Faktoren und Nervenfasern ermöglichen. Da der Ausdruck "beispielsweise" keine Beschränkung des Schutzzumfangs des Patentanspruchs bewirkt, ist das Substrat allgemein definiert und umfasst alle mögliche Substrate, sowohl poröse als auch nichtporöse.

5. Die Patentansprüche 1-12, 18 (vollständig) und 14, 16-17, 19, 20 (teilweise), die das Merkmal "in zwei separaten Kompartimenten" enthalten, sind auf den ersten in der Beschreibung genannten Gegenstand gerichtet (erste Erfindungsgruppe). Alle anderen Ansprüche, die dieses Merkmal nicht enthalten, sind auf die weiteren Gegenstände gerichtet (zweite Erfindungsgruppe). Das Merkmal - "in zwei separaten Kompartimenten" - kann nicht als ein "*besonderes technisches Merkmal*" im Sinne der Regel 13.2 PCT angesehen werden, d. h. ein Merkmal, welches einen technischen Zusammenhang zwischen allen beanspruchten Gegenständen herstellen kann. Laut Beschreibung ist zwar der Begriff **Co-Kultur** im Sinne der Erfindung als eine Möglichkeit zu verstehen, mit der die beiden Zelltypen Neuronen und Keratinocyten räumlich getrennt in zwei Kompartimenten, also zwei physikalisch

voneinander getrennten Teilbereichen kultiviert werden, jedoch ist ein Austausch und ein Durchlass von löslichen Faktoren und Nervenfasern möglich (siehe Seite 5, Zeile 19 bis 24). Aber gemäß dieser Definition ist die Verwendung von zwei räumlich getrennten Kompartimenten **nur eine Möglichkeit** von Co-Kultur, die für den ersten Gegenstand (Patentansprüche 1-12, 18 (vollständig) und 14, 16-17, 19, 20 (teilweise), erste Erfindungsgruppe) gilt, nicht aber für alle andere Gegenstände (Patentansprüche 13-17, 19-20 (teilweise), zweite Erfindungsgruppe). Co-Kultur wird allgemein als ein Zell-Kultursystem definiert, bei dem zwei oder mehrere Zellarten gemeinsam kultiviert werden. Ferner stellt die Kammer fest, daß die erste Erfindungsgruppe auf Keratinocyten und Neuronen beschränkt ist. Die zweite Erfindungsgruppe umfasst aber auch die Verwendung von Keratinocyten in Co-Kultur mit anderen Zellen, nämlich Glia-Zellen, Fibroblasten, Melanocyten und Langerhanszellen. Folglich ist die einzige erkennbare allgemeine Idee im Sinne der Regel 13.1 PCT, die allen Gegenständen zu Grunde liegt, die Kultivierung von Keratinocyten gemeinsam mit anderen Zellarten.

6. Jedoch hat die IRB in ihrer Aufforderung zur Zahlung von fünf Gebühren auf die Entgegenhaltungen (1) bis (3) und (6) verwiesen, die ihres Erachtens für diese allgemeine Idee neuheitsschädlich sind. Die Kammer hält die Entgegenhaltungen (1), (3) und (6), insbesondere (6), für sehr relevant.

Die Entgegenhaltung (1) beschreibt die Verwendung von **Keratinocyten** ("skin cells") auf einem **Substrat** (Kollagen) in einer monogeschichteten Co-Kultur mit ("dorsal root ganglion, DGR") **Neuronen** (siehe Seite 2776,

linke Spalte, letzter Absatz). Die Verwendung dieser Co-Kultur zur Untersuchung von Effekten durch Stressfaktoren oder chemische Substanzen wird aber in dieser Entgegenhaltung (1) nicht offenbart.

Die Entgegenhaltung (3) beschreibt sowohl die Co-Kultur von **Keratinocyten** und **Neuronen** ("skin-nerve in vitro preparation") als auch die Verwendung dieser Co-Kultur zur Untersuchung von Effekten durch chemische Substanzen (siehe Seite 271, rechte Spalte, letzter Absatz).

Die Entgegenhaltung (6) beschreibt Lebendhaut-Äquivalente, insbesondere zusammengesetzte Lebendhaut-Äquivalente, die eine Epidermisschicht aus kultivierten **Keratinocyten**, eine Schicht von hochreinem nichtporösem **Substrat** (Kollagen) und eine Dermissschicht kultivierter **Fibroblasten** in einem porösem vernetzten Collagenschwamm umfasst. Ferner beschreibt auch diese Entgegenhaltung die Bildung von **multigeschichteten** Epithelien nach zweiwöchiger Kultur in vitro (siehe Seite 9, letzter Absatz) und die Verwendung dieser Haut-Äquivalente bei pharmakologischen, chemischen und kosmetischen Testversuchen als Indikator der durch solche Substanzen erzeugten Auswirkungen (**Testkits**).

7. Im Hinblick auf diese Entgegenhaltungen, die die Kultivierung von Keratinocyten gemeinsam mit anderen Zellarten, u. a. Neuronen und Fibroblasten, offenbaren, kann das Merkmal "Co-Kultur" an sich nicht als einziges gemeinsames erfinderisches Konzept im Sinne der Regel 13.2 PCT angesehen werden. Die Verfahren der zwei oben erwähnten Erfindungsgruppen (siehe Punkt 5 oben) stehen nicht im technischen Zusammenhang und daher sind sie nicht einheitlich im Sinne von Regel 13.1 PCT, d. h.

es liegt Uneinheitlichkeit **a posteriori** vor (siehe Punkt 3 oben).

8. Darüber hinaus lässt sich auch bei der Berücksichtigung der Entgegenhaltungen (1), (3) und (6), insbesondere (6), deutlich erkennen, daß die angegebenen kennzeichnenden Merkmale der zweiten Erfindungsgruppe, nämlich Patentansprüche 13-17 und 19-20 (teilweise), im Stand der Technik schon bekannt waren. Insbesondere ist die Verwendung von Keratinocyten auf einem Substrat in Co-Kultur mit anderen Zellarten zur Untersuchung von Effekten durch Stressfaktoren und/oder chemischen Substanzen auf die Bildung von multigeschichteten Epithelien eindeutig offenbart. Bei diesen Merkmalen kann es sich daher nicht mehr um besondere technische Merkmale im Sinne von Regel 13.2 PCT handeln (siehe Punkte 2 oben).
  
9. Gegenüber diesem Stand der Technik bestand für den Fachmann daher die Aufgabe lediglich darin, weitere Co-Kulturen mit Keratinocyten zur Verfügung zu stellen, um die Effekte durch Stressfaktoren und/oder chemische Substanzen auf die Bildung von multigeschichteten Epithelien zu untersuchen. Bei dieser Aufgabenstellung stellen die nun in der Anmeldung vorgeschlagenen Lösungen, nämlich die Co-Kultur von Keratinocyten mit (i) Fibroblasten, (ii) Neuronen, (iii) Glia-Zellen, (iv) Melanocyten, oder (v) Langerhanszellen, völlig unterschiedliche Alternativen dar, da diese Zellarten keine gemeinsamen Eigenschaften aufweisen. Daraus ergibt sich, daß die zweite oben erwähnte Erfindungsgruppe fünf verschiedene Erfindungen umfasst, d. h. Uneinheitlichkeit **a posteriori** ist gegeben (siehe Punkt 3 oben).

10. Zur Begründung ihres Widerspruchs hat die Anmelderin ausgeführt, daß alle Ansprüche durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee zusammengehalten würden, nämlich den Aufbau eines Zellkultursystems, in dem zwei unterschiedliche Zellkulturen - Keratinocyten und eine weitere Zellart - als Co-Kultur in zwei separaten Kompartimenten kultiviert würden, die den Durchlass von Nervenfasern und/oder Mediatoren zuließen (siehe Punkt IV oben). In Anbetracht der oben erwähnten Bemerkungen (siehe insbesondere Punkte 4 und 5 oben) kann die Kammer der Auffassung der Anmelderin aber nicht folgen.
11. Aus diesem Gründen genügt die internationale Anmeldung nicht den Erfordernissen der Regel 13 PCT und die Aufforderung der IRB, fünf zusätzliche Recherchegebühren zu entrichten, war berechtigt.

### **Entscheidungsformel**

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

Der Widerspruch wird zurückgewiesen.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Wolinski

L. Galligani