

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 5. August 2003

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1076/00 - 3.3.4

Anmeldenummer: 91901668.3

Veröffentlichungsnummer: 0496839

IPC: A61K 39/385

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Impfstoff gegen Drogen

Patentinhaber:

CHILKA Ltd.

Einsprechender:

Immulogic Pharmaceutical Corp.

Stichwort:

Impfstoff gegen Drogen/CHILKA Ltd.

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56, 83, 84, 123(2)

Schlagwort:

"Hauptantrag, Neuheit (nein)"

"Hilfsanträge II_A und III_A, Klarheit (nein)"

"Hilfsantrag IV_A, Klarheit, Neuheit, erfinderische Tätigkeit
(ja)"

Zitierte Entscheidungen:

G 0001/83, G 0005/83, G 0006/83, G 0855/96, T 0561/89,
T 0106/97, T 0409/91, T 0332/94, T 0226/85, T 0893/90,
T 0977/93

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 1076/00 - 3.3.4

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4
vom 5. August 2003

Beschwerdeführer:
(Patentinhaber)

CHILKA Ltd.
Vanterpool Plaza - 2nd Floor
Wickhams Cay 1
Road Town, Tortola (VG)

Vertreter:

Schweiger, Georg, Dr.
Reitstötter, Kinzebach & Partner
Postfach 86 06 49
D-81633 München (DE)

Beschwerdegegner:
(Einsprechender)

Immulogic Pharmaceutical corp.
610 Lincoln St. Waltham
MA 02154 (USA)

Vertreter:

Armitage, Ian
Mewburn Ellis
1 Redcliff Street
Bristol BS1 6NP (GB)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
11. August 2000 zur Post gegeben wurde und mit
der das europäische Patent Nr. 0496839
aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ widerrufen
worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: U. Kinkeldey
Mitglieder: M. Wieser
R. Moufang

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Patentinhaberin (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung, mit der das Europäische Patent Nr. 0 496 839 widerrufen wurde.
- II. Gegen das Patent war von der Einsprechenden (Beschwerdegegnerin) wegen fehlender Neuheit (Artikel 54 EPÜ), fehlender erfinderischer Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ) und mangelnder Offenbarung der Erfindung (Artikel 83 EPÜ) gemäß Artikel 100 a) und b) EPÜ Einspruch erhoben worden.
- III. Anspruch 1 des erteilten Patents lautete:

"Verfahren zur Herstellung von Vaccinen gegen Drogen, welche eine Abhängigkeit erzeugen können, dadurch gekennzeichnet, dass man eine oder mehrere Drogen als Hapten an eine Trägersubstanz bindet um das Hapten antigenisch zu machen."

- IV. Die Einspruchsabteilung hatte entschieden, dass dieser Anspruch im Hinblick auf den Inhalt folgender Dokumente nicht neu wäre:

(10) Nature, Bd.252, 1974, Seiten 708 bis 710

(30a) Khim.Pharm., (USSR), 1980, Seiten 200 bis 204
(englische Übersetzung)

Auch die ihr vorliegenden Hilfsanträge I bis III wurden von der Einspruchsabteilung als nicht gewährbar erachtet.

V. Nach Eingang und Begründung der Beschwerde und einer Antwort der Beschwerdegegnerin teilte die Kammer den Parteien in einem Bescheid gemäß Artikel 11 (1) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern ihre vorläufige Auffassung zur Patentfähigkeit der vorliegenden Ansprüche mit und lud zu einer mündlichen Verhandlung am 5. August 2003. Als spätestmöglicher Zeitpunkt für schriftliche Eingaben wurde ein Termin einen Monat vor der mündlichen Verhandlung festgesetzt.

VI. Mit Schreiben vom 4. Juli 2003 reichte die Beschwerdeführerin neue Anträge ein. Es enthielt ausführliche Argumente und bezog sich auf neu eingereichte Dokumente (70) bis (80).

VII. Der Kammer lagen folgende Anträge vor:

Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents gemäß Hauptantrag (Ansprüche 1 bis 9) oder Hilfsantrag II_A (Ansprüche 1 bis 12) oder Hilfsantrag III_A (Ansprüche 1 bis 11), alle eingereicht am 4. Juli 2003, oder Hilfsantrag IV_A (Ansprüche 1 bis 8), eingereicht in der mündlichen Verhandlung.

Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung der Beschwerde. Außerdem beantragte sie, die am 4. Juli 2003 von der Beschwerdeführerin eingereichten Dokumente (70) bis (80) gemäß Artikel 114 (2) EPÜ nicht zu berücksichtigen.

VIII. Anspruch 1 des Hauptantrages entspricht Anspruch 1 des erteilten Patents (siehe Absatz III oben).

Anspruch 1 des Hilfsantrages II_A lautet:

"Verfahren zur Herstellung eines therapeutisch und/oder präventiv verwendbaren Impfstoffs gegen wenigstens eine Abhängigkeit erzeugende Droge, wobei man

- a) eine oder mehrere Drogen als Hapten mit einer Trägersubstanz konjugiert, um das Hapten antigenisch zu machen;
- b) das Produkt aus Stufe a) gegebenenfalls reinigt und
- c) zu einem Impfstoff formuliert, welcher nach Impfung eines Patienten bewirkt, dass bei weiterem Gebrauch der Droge in Gegenwart von Drogen-spezifischen Antikörpern die Droge inaktiviert wird und neue Drogen-spezifische Antikörper produziert werden."

Anspruch 1 des Hilfsantrages III_A unterscheidet sich davon lediglich in Punkt c), durch folgende am Ende angefügte Formulierung:

"... und wobei der Impfstoff den Drogeneffekt im Patienten eliminiert und damit den Kausalzusammenhang zwischen Drogenstimulation und Drogenapplikation unterbricht."

Anspruch 1 des Hilfsantrages IV_A entspricht Anspruch 1 des Hilfsantrages III_A mit folgender am Ende von Punkt c) angefügten Formulierung:

"...; und wobei der durch die Impfung erzielte, die Drogenwirkung eliminierende Effekt einem Effekt entspricht, der durch achtmalige subkutane Gabe von 40µg

eines Morphin-BSA- oder Barbiturat-KHL [sic] -Konjugates in zweiwöchigen Intervallen in Balb/C-Mäusen induzierbar ist."

Beim Ausdruck "KHL" handelt es sich um einen Tippfehler. Richtig sollte es KLH lauten, als Abkürzung für Keyhole Lympet Hemocyanin, wie z. B. aus Seite 10, letzter Absatz der ursprünglich eingereichten Anmeldung zu ersehen ist.

IX. Die Argumente der Beschwerdeführerin können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Der Ausdruck "Vaccine" oder "Impfstoff", der in der Fachwelt nur für Stoffe verwendet würde, die eine aktive Immunisierung und somit eine echte Schutzwirkung hervorriefen, bewirkte, dass Anspruch 1 des Hauptantrages neu im Sinne von Artikel 54 EPÜ wäre. Die als Stand der Technik zitierten Dokumente (10) und (30a) beschrieben die Anwendung von Konjugaten, die eine Hochdosen-Toleranz in Versuchstieren induzierten, also das genaue Gegenteil einer Impfwirkung. Durch die in Anspruch 1 der Hilfsanträge II_A und III_A eingeführten funktionellen Merkmale des erfindungsgemäß hergestellten Impfstoffs würde der Unterschied des beanspruchten Verfahrens zur Lehre von Dokumenten (10) und (30a) zusätzlich verdeutlicht. In Anspruch 1 des Hilfsantrages IV_A würde der Effekt des hergestellten Impfstoffes durch Bezugnahme auf den Effekt, wie er bei der Anwendung gemäß dem im Patent offenbarten Mausmodell auftritt, beschrieben. Diese Anwendung offenbarte ein Impfschema, in dem die Gesamtdosierung weit unter der des Standes der Technik liege, und das im Stand der Technik weder offenbart noch nahe gelegt würde.

Die Dokumente (70) bis (78) und (80) (Dokument (79) wäre fälschlicherweise als neues Dokument bezeichnet worden, da es sich bereits als Dokument (48) im Verfahren befände) wären als Reaktion auf den Ladungsbescheid der Kammer eingereicht worden und somit zu berücksichtigen.

- X. Die Argumente der Beschwerdegegnerin können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Zahlreiche Dokumente des Standes der Technik offenbarten Konjugate aus Drogenhaptenen und einer Trägersubstanz. Gemäß Dokumenten (10) und (30a) würden diese Konjugate in Versuchstieren eine Immunantwort hervorrufen und somit unter die im Streitpatent gegebene Definition des Ausdrucks "Vaccine" fallen. Der von der Beschwerdeführerin angeführte Umstand, dass durch die in den Dokumenten (10) und (30a) beschriebenen Impfpläne eine B-Zellen Toleranz induziert würde, wäre gleichermaßen unwahr wie irrelevant für die Neuheit von Anspruch 1 des Hauptantrages, der sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Vaccinen bezöge und keine Angabe bezüglich deren mengenmäßiger Verwendung beinhalte.

Anspruch 1 der Hilfsanträge II_A und III_A würde eine aufgabenhafte Definition der Erfindung beinhalten, die nicht klar im Sinne von Artikel 84 EPÜ wäre und die es dem Fachmann nicht erlauben würde, den Schutzbereich des Anspruchs zu erkennen.

Anspruch 1 des Hilfsantrages IV_A hätte keine Basis in der ursprünglich eingereichten Patentanmeldung, da er die Verallgemeinerung von Merkmalen beinhalte, die nur im Zusammenhang mit bestimmten Beispielen offenbart

wären, und zudem von einem nicht ursprünglich offenbarten, die Drogenwirkung eliminierenden Effekt spräche. Der Anspruch wäre an sich nicht klar und würde im Widerspruch zu den Erfordernissen des Artikels 83 EPÜ stehen, da es dem Fachmann nicht möglich wäre, den darin beschriebenen, durch ein spezielles Impfschema erhaltenen Effekt auf andere zu übertragen. Darüber hinaus wäre der Anspruch nicht neu gegenüber den Dokumenten (10) und (30a), die ebenfalls therapeutisch verwendbare Impfstoffe beschrieben. Da der Erfindung gemäß Anspruch 1 kein Problem zugrunde läge, würden angesichts des Fehlens eines Beitrags zum bekannten Stand der Technik auch die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ nicht erfüllt werden.

Die mit Schreiben vom 4. Juli 2003 von der Beschwerdeführerin eingeführten Dokumente (70) bis (78) und (80) würden als verspätet eingereicht angesehen und sollten gemäß Artikel 114 (2) EPÜ von der Kammer nicht berücksichtigt werden. Sie stellen für die Beschwerdegegnerin eine unzumutbare Mehrbelastung dar und könnten Anlass zu einem Antrag auf Verschiebung der mündlichen Verhandlung geben.

XI. Außer den in Absatz IV oben angeführten Dokumenten werden in dieser Entscheidung folgende Dokumente erwähnt:

(12) Science, Bd.176, 1972, Seiten 1143 bis 1145

(31a) Khim.Pharm., (USSR), 1979, Seiten 615 bis 618
(englische Übersetzung)

- (42) E.R.Unanue, B.Benacerraf; Textbook of Immunology, 2. Auflage, Verlag Williams & Wilkins, Seiten 192 bis 195
- (48) Neuroscience Letters, Bd.138, 1992, Seiten 77 bis 80
- (49) Behavioral Neuroscience, Bd.100, 1986, Seiten 368 bis 375
- (51) Science, Bd.259, 1993, Seiten 1899 bis 1901
- (63) Mitteilung der Genfer Konvention für Medizinische Ethik; Projet d'évaluation d'un vaccin antihéroïne chez l'homme; 1993, Seiten 1 bis 7

Entscheidungsgründe

1. Zulässigkeit der Dokumente (70) bis (78) und (80)

Die Dokumente wurden von der Beschwerdeführerin am 4. Juli 2003, und somit rechtzeitig innerhalb der von der Kammer im Bescheid vom 27. Januar 2003 gesetzten Frist, nämlich spätestens einen Monat vor der mündlichen Verhandlung, eingereicht.

Die Dokumente (70) bis (73) beziehen sich auf die von der Kammer in ihrem Bescheid erhobene Beanstandung, wonach die Herstellung von trägerlosen Impfstoffen durch chemische Vernetzung von Drogenhaptenen im Streitpatent nicht ausreichend offenbart sei. Dokument (74) ist eine nachveröffentlichte Publikation des Erfinders, die die von der Kammer in Zweifel gezogene Übertragbarkeit der

Ergebnisse der Beispiele des Patents auf andere Systeme aufzeigen soll. Dokument (75) enthält Patentansprüche, die der Entscheidung T 977/93 (ABl. EPA 2001, 84) zugrunde lagen und von der dort zuständigen Kammer als gewährbar erachtet wurden. Das Dokument wurde als Reaktion auf eine Beanstandung wegen mangelnder Klarheit eingereicht. Die Dokumente (76) und (77) bestehen aus jeweils einer Seite aus Nachschlagewerken und sollen die allgemein übliche Bedeutung zweier in den Ansprüchen verwendeter Ausdrücke belegen. Dokument (78) ist eine Stellungnahme eines Fachmanns auf dem Gebiet der Immunologie, der die Argumente der Beschwerdeführerin bekräftigt. Die Deklaration bezieht sich mit Ausnahme von Dokument (80), das eine Seite eines immunologischen Standardwerks darstellt, lediglich auf bereits im Verfahren befindliche Dokumente.

Laut ständiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern ist spätes Vorbringen an sich gerechtfertigt, wenn es sich als angemessene und alsbaldige Reaktion auf Vorgänge im bisherigen Verfahren darstellt (siehe Entscheidung T 855/96, 10. November 1999, Punkt 2.2 der Entscheidungsgründe). Spätes Vorbringen kann auch als Verstärkung der bisherigen Argumentation zulässig sein (T 561/89, 29. April 1991, Punkt 3 der Entscheidungsgründe) und zur Belegung eines behaupteten allgemeinen Fachwissens verwendet werden, wenn dieses infrage gestellt wurde (T 106/97, 16. September 1999, Punkt 3.5 der Entscheidungsgründe).

Die Kammer ist daher überzeugt, dass die Dokumente nicht in missbräuchlicher Weise von der Beschwerdeführerin in das Verfahren eingeführt wurden und ihre Berücksichtigung keine unzumutbare Belastung der

Beschwerdegegnerin darstellt. Die Dokumente (70) bis (78) und (80) werden daher zugelassen.

Hauptantrag

2. *Neuheit - Artikel 54 EPÜ*

2.1 Anspruch 1 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von **Vaccinen**, wobei eine oder mehrere Drogen als Hapten an eine Trägersubstanz gebunden werden.

2.2 Auf Seite 4, Spalte 5, Zeilen 27 bis 31 der Patentschrift wird beschrieben, dass Morphin-BSA Konjugate aus dem Stand der Technik bekannt sind. Als Referenz wird unter anderem Dokument (12) angegeben. Dieses Dokument beschreibt die Konjugation von Morphin-3-Haemosuccinat an bovines Serum Albumin mittels eines als "mixed anhydride method" bezeichneten Verfahrens. Hasen, die mit verschiedenen Mengen dieses Konjugates immunisiert wurden, produzierten Morphin-spezifische Antikörper. Gemäß Tabelle 1 konnten bei Gabe von großen Konjugatmengen von 50mg nur sehr niedrige und kurzfristig nachweisbare Antikörpertiter festgestellt werden, wohingegen bei geringer Konjugatdosierung von 0,5 bzw. 5 mg bei zweimaliger Dosierung am Tag 0 und Tag 49 auch nach 13 Wochen erhebliche Antikörpermengen feststellbar waren.

2.3 Dokument (10) beschreibt die Immunisierung eines Rhesusaffen mit Morphin-6-Haemosuccinat/BSA Konjugat. Im Serum und der Cerebrospinalflüssigkeit des Tieres werden während des Versuchsverlaufs Morphin-spezifische Antikörper festgestellt (Figur 3). Die freiwillige Drogenaufnahme des Affen wird durch die Konjugatgabe

blockiert (Seite 710). Es wird jedoch festgestellt, dass die Anzahl der Antikörper nach einer Drogengabe rapide abnimmt und die Blockade der Selbstverabreichung durch erhöhte Drogendosierung aufgehoben werden kann. Laut Seite 709 beträgt die dem Affen in zwölf Dosen verabreichte Konjugatmenge insgesamt 110mg.

2.4 Dokument (30a) beschreibt zwei Versuche mit Ratten, denen ein Morphin-BSA Konjugat verabreicht wird. Im ersten Versuch wird den Tieren, verteilt über zwei Monate, insgesamt 80mg des Konjugates verabreicht. Morphin-spezifische Antikörper werden im Serum der Tiere mittels einer modifizierten passiven Haemagglutinationstechnik nachgewiesen (Seite 3, 2. Absatz). Außerdem wird ein Abnehmen der freiwilligen oralen Selbstdosierung einer Morphinlösung festgestellt (Figur 1). Bei einem zweiten Versuch, bei dem den Versuchstieren nur die Hälfte des Morphin-BSA Konjugates (40mg) verabreicht wird, wird keine Veränderung des oralen Selbstdosierungsverhaltens festgestellt (Seite 4, 2. Absatz). Die sehr schwache Immunantwort und ungenügende Menge an gebildeten Antikörpern werden darauf zurückgeführt, dass Ratten allgemein dafür bekannt seien, wenige Antikörper zu bilden. Der Nachweis von Lymphozyten mit Morphin-spezifischen Rezeptoren wird jedoch als Nachweis einer zellulären Immunantwort der Versuchstiere bewertet (Seite 5).

2.5 Die Beschwerdeführerin vertritt die Meinung, dass der in Anspruch 1 verwendete Ausdruck **Vaccine** im speziellen Fachgebiet der vorliegenden Erfindung eine präzise Bedeutung hat, wonach nur Stoffe unter diesen Begriff fallen, die eine aktive Immunisierung gegenüber einem Antigen bewirken. Stoffe, die nicht im Stande wären,

einen entsprechenden Antikörpertiter zu induzieren und aufrechtzuerhalten, könnten demnach nicht als **Vaccine** bezeichnet werden. Dokumente, die solche Stoffe und deren Verwendung offenbarten, könnten nicht als neuheitsschädlich für Anspruch 1 erachtet werden.

In Dokument (12) würden die Drogenhapten-Träger-Konjugate lediglich zur Erzeugung von Antikörpern verwendet, eine aktive Immunisierung der Versuchstiere wäre weder beabsichtigt noch erwähnt. Die Dokumente (10) und (30a), obwohl darum bemüht, würden es nicht vermögen, eine aktive Immunisierung der verwendeten Versuchstiere herbeizuführen. Das Fehlen von über längere Zeit messbaren Antikörpertitern bei wiederholter Antigenbelastung in den Dokumenten (10) und (30a) ließe vielmehr auf eine Hochdosen-Toleranz schließen, induziert durch die angewendeten Impfschemata und die hohen verabreichten Dosen. Das würde mit den in Tabelle 1 des Dokuments (12) beschriebenen Beobachtungen übereinstimmen.

2.6 Die Kammer stimmt dem aus folgenden Gründen nicht zu:

Das Streitpatent enthält auf Seite 2, Spalte 2, Zeilen 52 bis 54 folgende Definition des Ausdrucks

Vaccine:

"Eine Präparation, bestehend aus einem Immunogen, welche den B-Zell Arm und eventuell auch den T-Zell Arm des Immunsystems zu aktivieren vermag".

Die in den Dokumenten (10), (12) und (30a) verwendeten Konjugate bewirken in den jeweiligen Versuchstieren die Bildung von drogenspezifischen Antikörpern. Die

festgestellten Titer, seien sie auch niedrig und nur vorübergehend nachweisbar, bewirken, dass die Konjugate der in der Patentschrift gegebenen Definition entsprechen.

Gemäß Regel 35 (13) EPÜ ist die Terminologie in der gesamten europäischen Patentanmeldung einheitlich zu verwenden. Damit soll eine verschiedenartige Auslegung ein und desselben Begriffes in der Beschreibung und in den Patentansprüchen verhindert werden. Das kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass Ansprüche und Beschreibung einander nicht widersprechen dürfen, damit die Ansprüche auf der Grundlage der Beschreibung ausgelegt werden können (vgl Artikel 69 (1) EPÜ, zweiter Satz).

Die geltend gemachte Wirkung der Konjugate als **Vaccine**, die einen langzeitigen Schutz bewirken, hängt, wie von der Beschwerdeführerin selbst in der mündlichen Verhandlung bestätigt, vom Impfplan und Impfschema ab, mit dem das Konjugat verabreicht wird. Da Anspruch 1 keine Merkmale enthält, die sich auf die verabreichte Menge und/oder die Anzahl der Verabreichungen des Konjugates beziehen, können diese auch nicht zur Neuheit des Anspruchs gegenüber dem Stand der Technik herangezogen werden.

Die Kammer gelangt daher zum Schluss, dass der Gegenstand von Anspruch 1 durch die Offenbarung in den Dokumenten (10), (12) und (30a) neuheitsschädlich vorweggenommen ist und damit nicht den Erfordernissen von Artikel 54 EPÜ entspricht.

Hilfsantrag II_A

3. *Änderungen - Artikel 123 (2) und 123 (3) EPÜ*

Anspruch 1 beruht auf Seite 2, Zeilen 8 bis 12, und Zeile 33 bis Seite 3, Zeile 13, auf Seite 5 Zeilen 8 bis 13 und Anspruch 1 der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung. Die Änderungen bewirken, dass der Schutzbereich gegenüber dem erteilten Patent eingeschränkt wird.

Anspruch 1 erfüllt die Erfordernisse der Artikel 123 (2) und 123 (3) EPÜ.

4. *Klarheit - Artikel 84 EPÜ*

4.1 Wie in Punkt (2.5.) oben ausgeführt, argumentiert die Beschwerdeführerin, dass sich das beanspruchte Verfahren auf die Herstellung eines Impfstoffs bezieht, der in einem Patienten eine aktive Immunisierung bewirkt und therapeutisch und/oder präventiv zur Bekämpfung einer Drogensucht verwendet werden kann. Zum Unterschied dazu würden die in den Dokumenten (10) und (30a) an die Versuchstiere verabreichten Stoffe zur Induktion einer Immuntoleranz führen.

Es wird seitens der Beschwerdeführerin nicht bestritten, dass die angestrebte Wirkung des Impfstoffs vom Impfplan und Impfschema abhängt. Unsachgemäße Verabreichung eines Drogen-Trägersubstanz-Konjugates kann zu unerwünschten Immunantworten führen, die wie im Falle einer Hochdosen-Toleranz das Gegenteil von dem ist, was man mit einem Impfstoff erreichen will.

- 4.2 Dokument (42) beschreibt auf Seiten 192 bis 194 ausführlich das Phänomen der Immuntoleranz. In Tabelle 9.1 auf Seite 194 werden die Resultate von Immunisierungsversuchen wiedergegeben. Toleranz gegenüber einem Antigen wird durch fehlende Antikörpertiter nach dem zweiten Kontakt eines Versuchstieres mit einem obligaten Immunogen definiert, wogegen Immunität durch die Bildung eines immunologischen Gedächtnisses ("immunological memory") gekennzeichnet ist. Seite 193 enthält eine Übersicht über kritische Konditionen, die zur Toleranz-Induktion bei Erwachsenen führen können. Die Dosierung des Antigens, die in ihren Extremen einerseits zu einer Niedrigdosen-Toleranz und andererseits zu einer Hochdosen-Toleranz führen kann, wird dabei an zweiter Stelle genannt.
- 4.3 Das Streitpatent offenbart, beginnend auf Seite 4, Spalte 5, Zeile 20, ein Mausmodell, bei dem den Versuchstieren mittels eines auf Spalte 6, Zeilen 1 bis 9 beschriebenen Impfschemas, Konjugatdosen zugeführt werden, die weit unter denen liegen, wie sie im Stand der Technik offenbart werden, nämlich acht mal 40 μ g in zweiwöchigen Intervallen. Gemäß den Ergebnissen von Beispiel 2 zeigen die Tiere auch vier Monate nach der Impfung Immunität gegenüber der Droge.
- 4.4 In Anspruch 1(c) wird der durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte Impfstoff durch seine Wirkung beschrieben, nämlich, "...dass bei weiterem Gebrauch der Droge in Gegenwart von Drogen-spezifischen Antikörpern die Droge inaktiviert wird und neue Drogen-spezifische Antikörper produziert werden."

4.5 In der Entscheidung T 409/91 (ABl. EPA 1994, 653) war die Kammer der Auffassung, dass ein Anspruch, der ein in der Anmeldung (bei richtiger Auslegung der Beschreibung) als für die Erfindung wesentlich beschriebenes Merkmal nicht enthält und deshalb mit der Beschreibung nicht übereinstimmt, nicht im Sinne von Artikel 84 EPÜ von der Beschreibung gestützt ist.

In der Entscheidung T 332/94 (18. Februar 1998) stellte die Kammer darüber hinaus fest, dass in den Ansprüchen, wenn sie die Erfordernisse des Artikel 84 EPÜ erfüllen sollen, nicht nur alle in der Beschreibung als wesentlich angegebenen Merkmale enthalten, sondern auch der tatsächliche Beitrag zum Stand der Technik angegeben sein müsse. Ein Fachmann solle nach dem Lesen der Beschreibung in der Lage sein, die Lehre auf dem gesamten Gebiet, auf das sich die Ansprüche beziehen, auszuführen.

4.6 Anspruch 1 beschreibt die Erfindung aufgabenhaft an Hand des zu erreichenden Ergebnisses, ohne dem Fachmann das wesentliche Merkmal zu nennen, das es ihm ermöglicht, dieses Ergebnis, eine aktive Immunisierung eines Lebewesens, zu erreichen. Sowohl aus der Patentschrift wie aus dem Vortrag der Beschwerdeführerin geht hervor, dass die Dosierung des hergestellten Impfstoffes ein wesentliches Merkmal der Erfindung ist. Dieses Merkmal stellt einen Beitrag zum Stand der Technik dar und erlaubt es dem Fachmann, zum angestrebten Ergebnis zu gelangen.

4.7 Dem von der Beschwerdeführerin vorgebrachte Argument, wonach in der Entscheidung T 977/93 (siehe oben) die Kammer einen Anspruch gewährt hätte, der dem

vorliegendem im Wortlaut entspräche, kann seitens der Kammer nicht gefolgt werden. Im Unterschied zum Streitpatent, wo der Beitrag zum Stand der Technik darin besteht, dass ein bekanntes Konjugat in einem bestimmten Impfschema angewandt wird, bezieht sich obige Entscheidung auf einen Anspruch, der auf einen Impfstoff gerichtet ist, der das zu lösende Problem auf Grund von Eigenschaften löst, die er durch ein neues Herstellungsverfahren besitzt (siehe Punkt 17 der Entscheidungsgründe).

- 4.8 Anspruch 1 genügt daher nicht den Anforderungen des Artikel 84 EPÜ.

Hilfsantrag III_A

5. *Änderungen - Artikel 123 (2) und 123 (3) EPÜ*

Als einzigen Unterschied zum Hilfsantrage II_A enthält Anspruch 1 zusätzlich folgende Formulierung: "... und wobei der Impfstoff den Drogeneffekt im Patienten eliminiert und damit den Kausalzusammenhang zwischen Drogenstimulation und Drogenapplikation unterbricht".

Die Basis dafür befindet sich auf Seite 2, Zeilen 12 bis 14 der ursprünglich eingereichten Anmeldung. Die Bedeutung des dort verwendeten Ausdrucks "Teufelskreis" entspricht der des im Anspruch verwendeten Ausdrucks "Kausalzusammenhang".

Anspruch 1 erfüllt die Erfordernisse der Artikel 123 (2) und 123 (3) EPÜ.

6. *Klarheit - Artikel 84 EPÜ*

Die Entscheidungsgründe zu Anspruch 1 des Hilfsantrags II_A oben treffen *mutatis mutandis* auf diesen Anspruch 1 zu, der daher ebenfalls nicht die Erfordernisse von Artikel 84 EPÜ erfüllt.

Hilfsantrag IV_A

7. *Änderungen - Artikel 123 (2) und 123 (3) EPÜ*

- 7.1 Als einzigen Unterschied zum Hilfsantrages III_A enthält Anspruch 1 zusätzlich folgendes Merkmal: "...; und wobei der durch die Impfung erzielte, die Drogenwirkung eliminierende Effekt einem Effekt entspricht, der durch achtmalige subkutane Gabe von 40µg eines Morphin-BSA- oder Barbiturat-KLH-Konjugates in zweiwöchigen Intervallen in Balb/C-Mäusen induzierbar ist."

Als Grundlage dafür wird von der Beschwerdeführerin das auf Seite 11, zweiter Absatz der ursprünglich eingereichten Anmeldung wiedergegebene Immunisations-schema angegeben.

- 7.2 Die Beschwerdegegnerin argumentierte, dass es sich hierbei um eine bestimmte Ausführungsform der Erfindung bezüglich der Anwendung zweier definierter Drogen-Trägersubstanz-Konjugate handle (Morphin-BSA und Barbiturat-KLH), deren Aufnahme in Anspruch 1 eine unzulässige Verallgemeinerung von spezifischen Beispielen darstelle, die laut Rechtsprechung der Beschwerdekammern gemäß Artikel 123 (2) EPÜ nicht erlaubt sei.

- 7.3 Die Kammer kann dem aus folgenden Überlegungen nicht zustimmen:

Wie auf Seite 9 der ursprünglich eingereichten Anmeldung ersichtlich, zeigen die offenbarten Beispiele ein Mausmodell. Mittels eines einheitlichen Impfschemas werden Versuchstiere mit achtmal 40µg zweier verschiedener Konjugate, die an unterschiedliche Trägermaterialien gebunden sind, immunisiert. Laut Beispielen 1 und 2 wird mittels dieser verschiedenen Ansätze der gleiche Effekt erzielt. Das angegebene Impfschema wird daher als allgemeine Lehre angesehen, dessen Aufnahme in Anspruch 1, unter Bezug auf den damit erreichten Effekt, keine unzulässige Erweiterung (Artikel 123 (2) EPÜ) darstellt.

- 7.4 Die Beschwerdegegnerin argumentierte außerdem, dass der im Anspruch angeführte, "die Drogenwirkung eliminierende Effekt", nicht in der ursprünglichen Anmeldung offenbart sei, da in den Beispielen nur die Menge freier Droge im Serum der Versuchstiere gemessen wurde. Um die Drogenwirkung zu erfassen wäre, hingegen eine Beobachtung des Verhaltens der Tiere notwendig gewesen.

- 7.5 Auch dem kann die Kammer nicht zustimmen. Die Wirkung von Drogen, wie sie im abhängigen Anspruch 2 angeführt sind, setzt naturgemäß das Vorhandensein der Droge im Körper eines Lebewesens voraus. Erst dadurch wird eine Bindung der Droge an die jeweiligen Rezeptoren und die damit verbundene Wirkung der Droge ermöglicht. Das Erfassen der freien Droge im Serum eines Versuchstieres nach genau dosierter Verabreichung wird daher als Maß für die im Tier hervorgerufene Drogenwirkung angesehen.

- 7.6 Die abhängigen Ansprüche 2 bis 8 entsprechen den ursprünglich eingereichten Ansprüchen 3 bis 9. Hilfsantrag IV_A erfüllt daher die Erfordernisse der Artikel 123 (2) und 123 (3) EPÜ.
8. *Klarheit - Artikel 84 EPÜ und Offenbarung der Erfindung - Artikel 83 EPÜ*
- 8.1 Der gemäß dem Verfahren von Anspruch 1 hergestellte therapeutisch und/oder präventiv verwendbare Impfstoff wird durch einen von ihm hervorgerufenen Effekt charakterisiert, der dem entspricht, wie er durch die im Anspruch beschriebene Dosierung zweier bestimmter Drogen-Trägersubstanz-Konjugate in definierten Versuchstieren induzierbar ist.
- 8.2 Die Beschwerdegegnerin vertrat die Ansicht, dass diese Definition der Erfindung aufgabenhaft und nicht zulässig im Sinne von Artikel 84 EPÜ sei. Es wäre dem Fachmann ohne unzumutbaren Aufwand nicht möglich, ein Impfschema für einen Impfstoff gegen eine beliebige Droge zu finden, das in einem Menschen den Effekt hervorruft, der im Anspruch beschrieben ist. Die Erfindung sei daher entgegen der Anforderung des Artikels 83 EPÜ nicht ausreichend offenbart.
- 8.3 Der Fachmann erhält in Anspruch 1 die Information, an sich bekannte Drogen-Träger-Konjugate zur Herstellung eines Impfstoffes zu verwenden, wobei das erhaltene Endprodukt eine bestimmte in einem Modellsystem erzielte Wirkung hervorruft. Es ist unstrittig, dass ein bestimmtes Maß an Überlegungen und Experimenten notwendig ist, um das Verfahren im gesamten beanspruchten Bereich auszuführen, nämlich mit anderen

Konjugaten als Morphin/BSA und Barbiturat/KLH und anderen Lebewesen als Balb/C Mäusen. Die Kammer ist jedoch nicht der Auffassung, dass dieser Aufwand das überschreitet, was allgemein als dem Fachmann zumutbar angesehen wird.

Die von der Beschwerdegegnerin angeführte große Unsicherheit bezüglich der je nach Patientengewicht verschiedenen Dosierungsmenge konnte von der Beschwerdeführerin glaubhaft mit dem Hinweis widerlegt werden, dass diese bei subkutaner Antigen-Gabe mit der Zielsetzung der aktiven Immunisierung eines Lebewesens, wie sie im Anspruch 1 festgelegt ist, von untergeordneter Bedeutung ist.

- 8.4 Das Patent enthält in den Beispielen 1 und 2 eine detaillierte Beschreibung, wie der in Anspruch 1 definierte Effekt im Tiermodell gemessen und festgestellt werden kann. Laut Rechtsprechung der Beschwerdekammern ist die Beurteilung der ausreichenden Offenbarung an Hand des Gesamtinhaltes des Patents vorzunehmen unter Berücksichtigung des allgemeinen Fachwissens bzw. Könnens des Fachmannes. Dabei ist ein Herumexperimentieren in gewissen Grenzen vertretbar (T 226/85 AB1. EPA 1988, 336).
- 8.5 Die Kammer gelangt daher zu der Überzeugung, dass Anspruch 1 eine klare, von der Beschreibung gestützte Anweisungen zur Durchführung der Erfindung enthält und somit nicht aufgabenmäßig formuliert ist. Darüber hinaus ist die Erfindung so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ohne unzumutbaren Aufwand über den gesamten beanspruchten Bereich ausführen kann.

Der Hilfsantrag IV_A entspricht somit den Erfordernissen der Artikel 83 und 84 EPÜ.

9. *Neuheit - Artikel 54 EPÜ*

- 9.1 Anspruch 1, obwohl auf ein Verfahren gerichtet, entspricht in seiner Form einem Anspruch auf die zweite oder weitere medizinische Verwendung eines an sich bekannten Stoffes. In der Entscheidung T 893/90 (22. Juli 1993) entschied die Kammer, dass neben der laut ständiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern (G 5/83 ABl. EPA 1985, 64) für solche Ansprüche zulässigen Form:

"Verwendung von X zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Y" auch folgende Formulierung zulässig ist: "Verfahren zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Y unter Verwendung von X".

Die Kammer entschied, dass derartige Ansprüche im Einklang mit der ständigen Rechtsprechung des EPA stehen, wonach Ansprüche zulässig sind, die auf die Verwendung eines Stoffes oder Stoffgemisches zur Herstellung eines Arzneimittels für eine bestimmte neue und erfinderische therapeutische Anwendung gerichtet sind, selbst wenn sich das Herstellungsverfahren als solches nicht von einem bekannten Verfahren unterscheidet, bei dem die gleichen Wirkstoffe verwendet werden.

- 9.2 Für die Frage der Neuheit ist deshalb zu klären, ob die Bereitstellung eines "therapeutisch und/oder präventiv verwendbaren Impfstoffes gegen wenigstens eine Abhängigkeit erzeugende Droge" eine neue therapeutische

Anwendung im Sinne der ständigen Rechtsprechung der Beschwerdekammern ist.

- 9.3 Die Dokumente (12), (10) und (30a) offenbaren Experimente, wobei verschiedene Versuchstieren Drogen-Trägersubstanz-Konjugate verabreicht werden (siehe Punkte 2.2. bis 2.4. oben).
- 9.4 Die in Dokument (12) beschriebenen Versuche dienen der Feststellung der durch die verabreichten Konjugate verursachten Immunantwort. Diese wird an Hand der "antigen-binding-capacity" im Serum der Tiere nach zweimaliger Verabreichung unterschiedlicher Dosen im Abstand von sieben Wochen gemessen. Die Messungen erfolgen nach 5, 8 und 13 Wochen, die Impfdosen betragen 0.5, 5 und 50mg (siehe Tabelle 1). Es wird festgestellt, dass die Immunantwort bei der höchsten Dosis signifikant niedriger ist. Tatsächlich sind fünf Wochen nach der ersten und sechs Wochen nach der zweiten Verabreichung keine Antikörpertiter festzustellen. Die Herstellung und Verwendung therapeutisch und/oder präventiv verwendbarer Anti-Drogen-Impfstoffe wird in Dokument (12) nicht erwähnt.
- 9.5 Dokument (10), zwei Jahre nach Dokument (12) von derselben Arbeitsgruppe veröffentlicht, beschreibt an einem Rhesusaffen durchgeführte Immunisierungsversuche, dem insgesamt 110mg eines Morphin-BSA Konjugates verabreicht werden. Die Bildung Morphin-spezifischer Antikörper und die Blockierung der freiwilligen Drogenaufnahme durch das Versuchstier werden beobachtet (Figur 3, Seite 710). Es wird jedoch festgestellt, dass die Anzahl der Antikörper nach einer Drogengabe rapide abnimmt und die Blockade der Selbstverabreichung durch

erhöhte Drogendosierung aufgehoben werden kann
(Seite 710, letzter Satz).

Eine derartige Immunantwort schließt die Verwendung
eines therapeutisch und/oder präventiv wirksamen
Impfstoffes in Dokument (10) aus.

- 9.6 Dokument (30a) offenbart Experimente mit Ratten, denen,
verteilt über zwei Monate, im ersten Versuch 80mg und im
zweiten Versuch 40mg eines Morphin-BSA Konjugates
verabreicht werden. Morphin-spezifische Antikörper
werden im Serum der Tiere festgestellt. Im Falle der
höheren Dosierung kommt es zur Abnahme der freiwilligen
oralen Selbstdosierung einer Morphinlösung. Der zweite
Versuch, mit niedrigerer Dosierung, verläuft
diesbezüglich negativ (Seite 4, zweiter Absatz).
Abschließend enthält das Dokument folgenden Satz auf
Seite 7:

*"Active immunization using a morphine conjugate with a
protein **can probably** be used advantageously to treat
morphine addiction."* (Betonung durch die Kammer)

Dokument (30a) enthält keine Angaben über die
Aufrechterhaltung eines messbaren Antikörpertiters in
den Versuchstieren und deren Reaktion auf wiederholte
Drogengaben. Die Interpretation des veränderten
Selbstdosierungsverhaltens der Versuchstiere bezüglich
der freiwilligen, oralen Aufnahme einer Morphinlösung
als Zeichen einer aktiven Immunisierung wird durch die
Offenbarung in den Dokumenten (48) und (49) widerlegt.
Diese halten fest, dass Ratten gegenüber oral
verabreichten Morphinlösungen keine Abhängigkeit
entwickeln (siehe jeweils die Zusammenfassung). Eine

therapeutische und/oder präventive Wirkung der in Dokument(30a) verwendeten Konjugate liegt somit nicht vor.

- 9.7 Das von der Beschwerdeführerin vorgebrachte Argument, dass es sich bei den in den Dokumenten (10) und (30a), sowie in Dokument (12) bei der Höchstdosierung von 50mg, hervorgerufenen Immunantworten um eine Hochdosen-Toleranz handelt, erscheint angesichts der bewirkten Effekte als wahrscheinlich. Dies wird, zumindest was Dokument (30a) betrifft, von dessen Autoren bestätigt. Auf Seite 6 des Dokuments (31a), das ähnliche Versuche wie Dokument (30a) offenbart, heißt es dazu:

"Thus it is seen that the immunization of rats with the M-BSA conjugated antigen leads to the development of morphine tolerance."

- 9.8 Die Kammer gelangt somit bezüglich der Neuheit von Anspruch 1 zu folgender Entscheidung:

Konjugate, die durch Bindung von Drogenhaptenen an Trägersubstanzen gebildet werden, sind aus dem Stand der Technik bekannt. Dasselbe trifft für ihre Verwendung in verschiedenen, unter den Begriff "*therapeutische Methoden*" fallende Verfahren zu (siehe Dokumente (10), (12) und (30a)).

Die Verwendung der Konjugate zur Herstellung von Impfstoffen zur therapeutischen und/oder präventiven Behandlung einer Drogensucht ist jedoch eine neue, im Stand der Technik nicht offenbarte therapeutische Anwendung im Sinne der Entscheidung der Grossen

Beschwerdekammer G 5/83, ABl. EPA 1985, 64 (siehe auch G 1/83, ABl. EPA 1985, 60 und G 6/83, ABl. EPA 1985, 67).

Der Gegenstand von Anspruch 1 wird von keinem der im Verfahren befindlichen Dokumente neuheitsschädlich vorweggenommen. Die Erfordernisse von Artikel 54 EPÜ sind daher erfüllt.

10. Erfinderische Tätigkeit - Artikel 56 EPÜ

10.1 Die Kammer sieht in Dokument (10) den nächsten Stand der Technik.

Dieses Dokument offenbart die Behandlung eines Rhesusaffen mit einem Morphin-BSA Konjugat, das dem Tier gemäß dem auf Seite 709 beschriebenen Impfschema verabreicht wird. Die dadurch hervorgerufene Immunantwort ist dosisabhängig und kann durch erhöhte Drogendosen wieder aufgehoben werden (Seite 710, letzter Satz). Eine solche Immunantwort unterscheidet sich fundamental von einer aktiven Immunisierung. Die verabreichten Wirkstoffe entsprechen daher nicht einem therapeutisch und/oder präventiv wirksamen Impfstoff.

10.2 Die dem Streitpatent zu Grunde liegende Aufgabe liegt in der Bereitstellung einer neuen therapeutischen Anwendung der an sich bekannten Konjugate, nämlich ihre Verwendung zur Herstellung von Impfstoffen zur therapeutischen und/oder präventiven Behandlung einer Drogensucht.

10.3 Die durch das beanspruchte Verfahren hergestellten Impfstoffe sind dadurch gekennzeichnet, dass der durch sie hervorgerufene Effekt dem Effekt entspricht, der durch ein im Punkt (c) des Anspruchs angegebenes

Impfschema erreicht wird, das als Referenzpunkt die subkutane Immunisierung von Balb/C-Mäusen mit Morphin-BSA oder Barbiturat-KLH Konjugat angibt.

- 10.4 Es bleibt somit die Frage zu beantworten, ob es angesichts des bekannten Standes der Technik nahe liegend war, die Lehre von Dokument (10) zu verändern und so zum Gegenstand von Anspruch 1 zu gelangen. Dokument (10) selbst enthält keine Angaben, die als Anregung verstanden werden könnten, um das darin offenbarte, vom Verfasser selbst als für eine aktive Drogenimpfung ungeeignet erkannte Konzept zu verändern.

Noch 1993, drei Jahre nach dem Prioritätsdatum des Streitpatents, betrachtet einer der Verfasser von Dokument (10) die aktive Immunisierung gegen Drogen als wenig vielversprechend, weshalb auch die in Dokument (10) im Jahre 1974 (!) begonnene Forschungsarbeit nicht weitergeführt worden sei (siehe Dokument (63), Seite 5, letzter vollständiger Absatz).

Auch Dokument (51), ebenfalls 1993 veröffentlicht, bezeichnet unter Bezugnahme auf Dokument (10) (entspricht Referenz (8)) die aktive Immunisierung gegen Drogen als nicht durchführbar (siehe Seite 1899, mittlere und rechte Spalte).

Dokument (30a), das wie Dokument (10) keinen erfolgreichen Ansatz für eine Anti-Drogen-Impfung offenbart, enthält, abgesehen von der im letzten Satz in Aussicht gestellten prinzipiellen Möglichkeit einer solchen, keine Anregungen, die eigene Lehre oder die von Dokument (10) zu verändern und so zum Gegenstand von Anspruch 1 zu gelangen. Dasselbe trifft auch auf

Dokument (12) und die anderen im Verfahren vorliegenden Dokumente zu.

- 10.5 Die Kammer gelangt daher zu der Entscheidung, dass die neue medizinische Anwendung von Drogenhaptenträgersubstanz-Konjugaten als therapeutisch und/oder präventiv verwendbare Impfstoffe gegen eine Drogenabhängigkeit auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Die Ansprüche 1 bis 8 erfüllen die Erfordernisse von Artikel 56 EPÜ.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die Entscheidung der Einspruchsabteilung wird aufgehoben.
2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz mit der Anordnung zurückverwiesen, das Patent in geändertem Umfang mit folgender Fassung aufrechtzuerhalten:

Beschreibung: wie erteilt

Ansprüche: gemäß Hilfsantrag IV_A

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

P. Cremona

U. Kinkeldey