

Interner Verteilerschlüssel:

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

ENTSCHEIDUNG
vom 19. Juli 2005

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0117/04 - 3.3.08

Anmeldenummer: 93917678.0

Veröffentlichungsnummer: 0659276

IPC: G01N

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Immunoassay zum Nachweis von Kollagen oder Kollagenfragmenten

Patentinhaberin:

Roche Diagnostics GmbH

Einsprechende:

Ostex International, Inc.

Stichwort:

Immunoassay Kollagen/ROCHE

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 123(2), 54, 56, 83

Schlagwort:

"Hauptantrag; Erweiterung (verneint)"

"Neuheit (bejaht)"

"Erfinderische Tätigkeit (bejaht)"

"Ausreichende Offenbarung (bejaht)"

Zitierte Entscheidungen:

T 0939/92, T 0285/01, T 0397/02, T 0609/02

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 0117/04 - 3.3.08

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.08
vom 19. Juli 2005

Beschwerdeführerin: Ostex International, Inc.
(Einsprechende) 2203 Airport Way South, Suite 400
Seattle, Washington 98134 (US)

Vertreter: Bizley, R. E.
HLBBshaw
Merlin House, Falconry Court
Baker's Lane, Epping, Essex CM16 5DQ (GB)

Beschwerdegegnerin: Roche Diagnostics GmbH
(Patentinhaberin) Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim (DE)

Vertreter: Dey, M.
Weickmann & Weickmann
Postfach 860 820
D-81635 München (DE)

Angefochtene Entscheidung: Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung
des Europäischen Patentamts über die
Aufrechterhaltung des europäischen Patents
Nr. 0659276 in geändertem Umfang, zur Post
gegeben am 2. Oktober 2003.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: L. Galligani
Mitglieder: P. Julià
B. Günzel

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Einsprechenden (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung vom 2. Oktober 2003, mit der das europäische Patent Nr. 0 659 276 (europäische Anmeldung Nr. 93 917 678.0, veröffentlicht als WO 94/03813 mit beanspruchter Priorität DE 4225038 vom 29. Juli 1992) auf der Grundlage der Ansprüche 1 bis 10 des in der mündlichen Verhandlung am 2. April 2003 eingereichten Hauptantrags aufrechterhalten wurde.
- II. Gegen die Erteilung des Patents war am 14. Oktober 1998 ein Einspruch eingelegt worden, der sich auf Artikel 100 a) EPÜ, nämlich mangelnde Neuheit und fehlende erfinderische Tätigkeit, sowie auf Artikel 100 b) und c) EPÜ stützte.
- III. Der Anspruch 1 der ursprünglichen Anmeldung lautet wie folgt:

"1. Kompetitiver Immunoassay zum Nachweis von Kollagen oder Kollagenfragmenten in einer Probe, dadurch gekennzeichnet, daß ein Bindepartner, der ein synthetisches lineares Peptid enthält, das einer Sequenz des nicht-helikalen C- oder N-terminalen Bereichs von Kollagen entspricht, mit einem Antikörper, der das synthetische lineare Peptid zu binden vermag, und der Probe inkubiert, und die Bindung des Antikörpers an den Bindepartner in geeigneter Weise bestimmt wird."

IV. Der von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltene Anspruch 1 lautet wie folgt:

"1. Kompetitiver Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I oder Kollagenfragmenten davon in einer Probe, dadurch gekennzeichnet, dass ein Bindepartner, der ein synthetisches lineares Peptid enthält, das einer Sequenz des nicht-helikalen C- oder N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I entspricht, mit einem Antikörper, der das synthetische Peptid zu binden vermag, und der Probe inkubiert, und die Bindung des Antikörpers an den Bindepartner in geeigneter Weise bestimmt wird."

Der erteilte Anspruch 1 unterschied sich von dem aufrechterhaltenen Anspruch 1 nur dadurch, dass das synthetische Peptid, das der Antikörper zu binden vermag, auch als "lineares" definiert wurde.

V. In ihrem Schriftsatz vom 4. November 2004 nahm die Patentinhaberin (Beschwerdegegnerin) zu der von der Beschwerdeführerin am 12. Februar 2004 eingereichten Beschwerdebegründung Stellung und reichte einen neuen Hauptantrag und zwei Hilfsanträge 1 und 2 ein.

VI. In einer Mitteilung vom 7. April 2005 gemäß Artikel 11 Absatz 1 der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern, die den Beteiligten mit der Ladung zur mündlichen Verhandlung zugesandt wurde, teilte die Kammer den Beteiligten ihre vorläufige Auffassung mit.

VII. In ihren Schreiben vom 17. Juni 2005 brachten die Beschwerdeführerin und die Beschwerdegegnerin weitere

Argumente vor. Die Beschwerdegegnerin reichte auch einen neuen Hauptantrag und zwei neue Hilfsanträge 1 und 2 ein, die dann mit dem weiteren Schreiben vom 5. Juli 2005 durch einen neuen Hauptantrag und zwei neue Hilfsanträge 1 und 2 ersetzt wurden.

VIII. Während der mündlichen Verhandlung, die am 19. Juli 2005 stattfand, reichte die Beschwerdegegnerin einen Hilfsantrag 3 als Hauptantrag ein und nahm alle früher gestellten Anträge zurück.

IX. Der in der mündlichen Verhandlung eingereichte Hauptantrag (bezeichnet als 3. Hilfsantrag) enthielt nur zwei Ansprüche, die wie folgt lauteten:

"1. Kompetitiver Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I oder Kollagenfragmenten davon in einer Probe, dadurch gekennzeichnet, dass ein Bindepartner, der ein synthetisches lineares Peptid enthält, das einer Sequenz des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I oder der Sequenz SEQ ID NO: 1 aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I entspricht und keine Hydroxylysyl- oder Lysylpyridinolin-Quervernetzung enthält, mit einem Antikörper, der das synthetische lineare Peptid zu binden vermag, und der Probe inkubiert, und die Bindung des Antikörpers an den Bindepartner in geeigneter Weise bestimmt wird."

"2. Verwendung eines Antigens, das ein synthetisches lineares Peptid enthält, das einer Sequenz des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I oder der Sequenz SEQ ID NO: 1 aus dem nicht-helikalen

C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I entspricht und keine Hydroxylsyl- oder Lysylpyridinolin-Quervernetzung enthält, als Standardmaterial zur Erstellung einer Standard- oder Eichkurve in einem kompetitiven Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I oder Kollagenfragmenten davon."

X. In der vorliegenden Entscheidung wird auf die folgenden Entgegenhaltungen Bezug genommen:

- D1: WO-A-91/08478 (Veröffentlichungstag 13. Juni 1991);
- D2: EP-A-0 505 210 (Veröffentlichungstag 23. September 1992, Prioritätstag 20. März 1991);
- D6: WO-A-94/14844 (Veröffentlichungstag 7. Juli 1994, Prioritätstag 28. Dezember 1992);
- D15: EP-A-0 718 309 (Veröffentlichungstag 26. Juni 1996);
- D16: R. Timpl et al., J. Immunol., 1972, Bd. 108(1), Seiten 119-125;
- D17: WO-A-96/36645 (Veröffentlichungstag 21. November 1996).

XI. Die schriftlich sowie in der mündlichen Verhandlung von der Beschwerdeführerin vorgetragene Argumente lassen sich im wesentlichen wie folgt zusammenfassen:

Artikel 123(2) EPÜ

Die Änderung von Kollagen im allgemeinen zu Kollagen Typ I in dem beanspruchten Immunoassay stelle eine unzulässige Erweiterung gegenüber dem Inhalt der ursprünglichen Anmeldung dar. Die Anmeldung beziehe sich immer auf Kollagen im allgemeinen. Der spezifische Kollagen Typ I sei nur in Verbindung mit Osteolyse offenbart und dies könne nicht über diesen spezifischen Zweck hinausgehen. Deswegen sei eine Verallgemeinerung des Immunoassays zum Nachweis von Kollagen Typ I zu jedem beliebigen Zweck (und nicht auf Osteolyse beschränkt) von der ursprünglichen Anmeldung nicht gestützt.

Artikel 87 bis 89 EPÜ

Das Prioritätsdokument beziehe sich ausschließlich auf Sequenzen des nicht-helikalen C-terminalen Bereichs von Kollagen. Es gebe darin keinen Hinweis auf Sequenzen des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen (geschweige denn von Kollagen Typ I). Daher könne diesem Gegenstand die beanspruchte Priorität nicht zugestanden werden.

Die im Streitpatent beschriebene Sequenz SEQ ID No.: 1 (bzw. SEQ ID No.: 4 im Prioritätsdokument) aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I sei im Prioritätsdokument offenbart worden. Jedoch seien wegen des in den Ansprüchen verwendeten Wortlauts "enthält" die Bindepartner im beanspruchten Immunoassay nicht auf die spezifischen synthetischen linearen Peptide beschränkt, die nur (ausschließlich) diese Sequenz SEQ ID No.: 1 enthielten. Vielmehr umfasse

dieser Wortlaut Bindepartner, die diese Sequenz zusammen mit weiteren Sequenzen aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I enthielten. Diese Bindepartner seien aber im Prioritätsdokument nicht offenbart worden, und daher könne für sie die beanspruchte Priorität nicht anerkannt werden.

Artikel 54 EPÜ

Dokument D6, das nach Artikel 54 (3) EPÜ nur für die Prüfung der Neuheit in Betracht komme, erwähne die Verwendung von linearen Peptiden, die Sequenzen aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I enthalten, als Antigene für einen Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I. Diese Peptide enthielten die in den vorliegenden Ansprüchen genannte Sequenz SEQ ID No.: 1, aber sie seien nicht auf diese spezifische Sequenz beschränkt. Deswegen sei das Dokument neuheitsschädlich für den beanspruchten Gegenstand, der über diese spezifische Sequenz SEQ ID No.: 1 hinausgehe.

Dokument D2, welches auch gemäß Artikel 54 (3) EPÜ relevant sei, offenbare die Herstellung von Antikörpern, die lineare Peptide aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I erkennen und die in einem (kompetitiven) Immunoassay benutzt werden könnten.

Artikel 56 EPÜ

Die Sequenzen aus den nicht-helikalen N- und C-terminalen Bereichen von Kollagen Typ I seien bereits bekannt und gehörten zum Stand der Technik. Wie u. a. im Dokument D16 offenbart werde, sei der Fachmann auch in der Lage, Antikörper gegen diese Bereiche herzustellen.

Die genauen Anweisungen des Dokuments D16 führten den Fachmann in der Tat zur direkten Herstellung von Antikörpern gegen den nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I. Die Anwesenheit von drei aneinander liegenden Phenylalaninen im nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I ermögliche dem Fachmann, diesen Bereich als hervorragendes Antigen zu erkennen, d. h. als erste Wahl, um Antikörper herzustellen. Die Verwendung dieser Antikörper in einem (kompetitiven) Immunoassay sei auch naheliegend für einen auf dem Immunologie Gebiet tätigen Durchschnittsfachmann.

Dokument D1, das in einer zweiten Argumentationslinie der Beschwerdeführerin als nächstliegender Stand der Technik angesehen worden sei, offenbare die Herstellung von Antikörpern (z. B. 1H11) gegen ein Telopeptid aus dem quervernetzten nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I (Formula III). Die lineare Sequenz "QYDGK" aus dem alpha2(I) N-terminalen Telopeptid von Kollagen Typ I sei als ein wichtiger Teil des vom Antikörper 1H11 erkannten Epitopes beschrieben worden. Figur 9 zeige auch, dass dieses lineare Peptid ein spezifisches kompetitives Bindungsverhalten mit dem entsprechenden quervernetzten Peptid aufweise. Aufgrund dieser Information sei es für den Fachmann naheliegend, einen kompetitiven Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I zu entwickeln, wobei der angewandte Bindepartner nur ein synthetisches lineares (d. h. mit keiner Quervernetzung) Peptid aus dem nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I enthalte.

Im Hinblick auf die unterschiedliche Zusammensetzung und beachtliche Länge der nicht-helikalen N-terminalen

Bereiche von Kollagen Typ I ($\alpha 1(I)N$ und $\alpha 2(I)N$ jeweils mit 17 und 11 Aminosäuren), ließen sich daraus eine erhebliche Zahl von möglichen synthetischen linearen Peptiden ableiten. Dennoch sei es nicht zu erwarten, dass alle diese Peptide ein kompetitives Bindungsverhalten mit dem quervernetzten Kollagenabbaupeptid aufwiesen. Deswegen enthalte der beanspruchte Gegenstand synthetische lineare Peptide, die den gewünschten Effekt nicht erzielten. In Übereinstimmung mit der Rechtsprechung der Beschwerdekammern könnten diese Sequenzen nicht als erfinderisch angesehen werden (*inter alia* T 939/92, ABl. EPA 1996, 309).

Artikel 83 EPÜ

Der in den vorliegenden Ansprüchen genannte Bindepartner bzw. das Antigen sei nicht auf die angegebenen synthetischen linearen Sequenzen beschränkt. Der Wortlaut dieser Ansprüche ("*enthält*") lasse es vollkommen offen, ob der Bindepartner noch andere (lineare) Sequenzen umfasse. Insbesondere sei für Sequenzen aus dem nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I weder die Länge (2 bis 25 Aminosäure) noch die erforderliche minimale Zusammensetzung festgelegt. Selbst die Sequenz SEQ ID No.: 1 enthalte zwei undefinierte Aminosäuren (Xaa), was zahlreiche (sowohl natürliche als auch künstliche) Kombinationen ermögliche. Das Streitpatent enthalte keine Anleitung zur eindeutigen Identifizierung der Sequenzen bzw. Bindepartner, die für den beanspruchten Zweck geeignet seien. Der in den Ansprüchen genannte Bindepartner könne zahlreiche Epitop-Kombinationen enthalten, die die Spezifität und Reaktivität der hergestellten Antikörper

(und dadurch die Effizienz des beanspruchten Immunoassays) auch stark beeinflussen könnten. Nicht alle möglichen Epitop-Kombinationen (Bindepartner) seien für den beanspruchten Immunoassay geeignet. Eine Auswahl von geeigneten Bindepartnern, d. h. Sequenzen mit dem gewünschten kompetitiven Effekt, stelle für den Fachmann einen unzumutbaren Aufwand dar. Darüber hinaus sei auch zu berücksichtigen, dass die zu untersuchende Probe (aus bestimmten Patientengruppen, unterschiedlichen Krankheiten, usw.) bei der Entwicklung eines kompetitiven Immunoassays spezifische Probleme und Schwierigkeiten bereiten könne.

Das Streitpatent offenbare kein einziges konkretes Ausführungsbeispiel mit der Sequenz SEQ ID NO.: 1 oder mit einer Sequenz des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I, das der Fachmann nacharbeiten könne. Die (längere) Sequenz SEQ ID No.: 2 sei im Beispiel 4 benutzt worden, um polyklonale Antikörper herzustellen. Das Decapeptid mit der in SEQ ID No.: 3 gezeigten Sequenz sei in einem (ELISA) Immunoassay (Beispiel 5, Figur 1) verwendet worden. Nach ständiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern (*inter alia* T 397/02 von 10. Oktober 2003, T 285/01 von 3. Juni 2004 und T 609/02 von 27. Oktober 2004), müsse das Streitpatent, wenn die erfinderische Tätigkeit durch einen unerwarteten Effekt begründet sei, insbesondere wenn dieser Effekt der Lehre des Standes der Technik (nämlich, dass eine Quervernetzung im Bindepartner unentbehrlich sei) widerspreche, ein technisches Beispiel enthalten. In solchen Fällen reiche eine bloße Behauptung oder ein theoretisches Beispiel nicht aus.

XII. In Erwiderung darauf hat die Beschwerdegegnerin im wesentlichen folgendes vorgetragen:

Artikel 123(2) EPÜ

Aus den ursprünglich eingereichten Unterlagen gehe klar hervor, dass es sich bei den erfindungsgemäß einsetzbaren Sequenzen um Sequenzen von Kollagen Typ I handele. So seien alle exemplifizierte Sequenzen aus Kollagen Typ I. Dies sei in Beispiel 4 für die Sequenz SEQ ID No. 2 explizit angegeben. Weiterhin beschreibe die Anmeldung die Messung von Kollagenabbauprodukten als Marker für das Ausmaß einer Osteolyse. Weil in Knochen nur Kollagen Typ I vorkomme, sei für den Fachmann auch klar, dass es sich nur um Kollagen Typ I handeln könne. Schließlich bezogen sich die in der ursprünglich eingereichten Beschreibung genannten Literaturzitate nur auf Kollagen Typ I. Somit sei auch klar angedeutet, dass es sich bei den nicht-helikalen C- oder N-terminalen Sequenzen von Kollagen nur um solche von Kollagen Typ I handeln könne, da gerade diese Literaturstellen als Erläuterung für die erfindungsgemäß einsetzbaren Sequenzen angegeben worden seien. Im ursprünglichen Anspruch 4 seien die Sequenzen SEQ ID No. 1, 2 und 3, die sich aus Kollagen Typ I ableiten ließen, auch explizit angegeben worden.

Artikel 87 bis 89 EPÜ

Obwohl dem Prioritätsdokument kein Hinweis auf Sequenzen des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I zu entnehmen sei, beschränke sich die Offenbarung dieses Dokuments nicht nur auf die spezifische Sequenz SEQ ID No.: 1 (bzw. SEQ ID No.: 4 im Prioritätsdokument).

Vielmehr seien im Prioritätsdokument Bindepartner beschrieben, die diese Sequenz SEQ ID No.: 1 zusammen mit weiteren Sequenzen aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I oder aus anderen Proteinen enthielten. Insbesondere sei im Beispiel 4 ein Decapeptid aufgezeigt, das die Sequenz SEQ ID No.: 1 zusammen mit weiteren Aminosäuren aufweise. Die Koppelung der Sequenz SEQ ID No.: 1 mit geeigneten Trägerproteinen sei auch in der Beschreibung des Prioritätsdokuments offenbart.

Artikel 54 EPÜ

Die Lehre des Dokuments D6 gehe nicht über das hinaus, was im Prioritätsdokument des angefochtenen Patents schon offenbart sei. Deswegen sei dieses Dokument, das nur nach Artikel 54 (3) EPÜ in Betracht komme, für die Beurteilung der Neuheit nicht relevant. Die Sequenz SEQ ID No.: 1 sei im Dokument D2 nicht als spezifisches Antigen anerkannt, geschweige denn als Bestandteil eines kompetitiven Immunoassays zum Nachweis von Kollagen.

Artikel 56 EPÜ

Der Einwand mangelnder erfinderischer Tätigkeit beruhe auf unzulässiger rückschauender Betrachtung in Kenntnis der Erfindung. In Übereinstimmung mit der Rechtsprechung der Beschwerdekammern sei entscheidend, ob der Fachmann die erforderlichen Anpassungen in naheliegender Weise gemacht hätte und nicht ob er diese Anpassungen machen könne.

Das Dokument D16 offenbare die Herstellung von Antikörpern gegen Kollagen aus Rattenhaut (Typ I und II).

Bei solchen wissenschaftlichen Veröffentlichungen fänden sich üblicherweise einige Vorschläge für weitere Studien. Dokument D16 erwähne insbesondere die mögliche Herstellung von Konjugaten mit aus dem N-terminalen Bereich des alpha2-CB1 abgeleiteten proteolytischen Peptiden, um weitere immunologische und strukturelle Studien zu ermöglichen. Die zeitliche Betrachtung dieser Veröffentlichung zeige aber, dass nach über 20 Jahren kein einziges Konjugat, geschweige denn spezifische Antikörper gegen ein solches Konjugat, in der einschlägigen Literatur beschrieben worden sei. Wie aus den im Verfahren zitierten Dokumenten (u. a. D1) hervorgehe, fänden sich im Stand der Technik nur Aussagen zur Bedeutung der Quervernetzung (K-K-K) in den Kollagenabbauprodukten. Diese Quervernetzung sei als wesentliches oder erforderliches (Kollagen) Epitop zum (kompetitiven) immunologischen Nachweis von Kollagen dargestellt worden. Selbst wenn die Aminosäure-Sequenzen der nicht-helikalen N- und C-terminalen Bereiche von Kollagen Typ I an sich bekannt gewesen seien, und die Herstellung von Antikörpern gegen diese Sequenzen möglich gewesen sei, habe es keine Veranlassung gegeben sie herzustellen, da kein sinnvoller Einsatzzweck erkannt worden sei.

In ähnlicher Weise sei für den Fachmann die Bedeutung von drei aneinander liegenden Phenylalaninen im nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I, die in der Nähe der Quervernetzung (K-K-K) von Kollagenabbauprodukten lägen, nicht ohne weiteres ersichtlich. Da lineare Kollagenabbauprodukte schnell im Urin abgebaut würden, könnten sie in Urinproben nicht nachgewiesen werden. Daher gebe es auch keine

Veranlassung, sie als nützliches Epitop anzusehen und Antikörper dagegen herzustellen.

Dokument D1 offenbare Antikörper (u. a. 1H11) gegen natürliche quervernetzte Kollagenabbauprodukte (aus den nicht-helikalen N- oder C-terminalen Bereichen von Kollagen Typ I), die zum Nachweis von Kollagen eingesetzt werden könnten. Das Dokument stelle aber auch fest, dass lineare Kollagenabbaupeptide, die keine Quervernetzung enthielten, durch diese Antikörper (1H11) nicht erkannt worden seien. Die gesamte Lehre dieses Dokuments konzentriere sich jedoch auf quervernetzte Kollagenabbaupeptide und enthalte keinen Hinweis darauf, dass lineare Kollagenabbaupeptide ein kompetitives Bindungsverhalten gegenüber den quervernetzten Kollagenabbauprodukten aufwiesen. Die von der Beschwerdeführerin vorgenommenen nachträglichen Interpretationsversuche der Figur 9 des Dokuments D1 stünden eindeutig im Widerspruch zu der gesamten Lehre dieses Dokuments und insbesondere zu der im Dokument angegebenen Interpretation dieser Figur 9.

Artikel 83 EPÜ

Sowohl die spezifische Sequenz SEQ ID No.: 1 aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I als auch die Sequenz des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I seien genau definiert und, wie aus den im Streitpatent zitierten Literaturstellen zu entnehmen sei, im Stand der Technik bekannt. Die Herstellung von Antikörpern gegen diese Sequenzen könne vom Fachmann ohne weiteres ausgeführt werden. Der Fachmann sei auch in der Lage, anhand der Offenbarung des Streitpatents und des allgemeinen Fachwissens ohne

unzumutbaren Aufwand geeignete Peptide (Subsequenzen) aus diesen Sequenzen auszuwählen. Diese Auswahl sei aber nicht willkürlich, da dem Fachmann mehrere Kriterien, bzw. Einschränkungen zur Verfügung stünden (nicht-helikale, keine Quervernetzung, geeignete Epitop-Eigenschaften, usw.). Darüber hinaus gebe es keinen Beleg für die von der Beschwerdeführerin vorgebrachte Behauptung, dass mit einigen Subsequenzen der gewünschte Effekt (kompetitives Bindungsverhalten) nicht erzielt werden könne. Vielmehr zeigten die erfolgreichen Versuche - sowohl im Streitpatent als auch in späterer Literatur - dass die erfindungsgemäßen Subsequenzen funktionierten.

Obwohl in Beispielen 4 und 5 synthetische lineare Peptide mit längeren Sequenzen als denen von Sequenz SEQ ID No.: 1 angewandt worden seien, zeigten diese Beispiele das grundlegende erfinderische Konzept des Streitpatents, nämlich dass die Quervernetzung für einen kompetitiven Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I entbehrlich sei. Nachdem dem Fachmann dieses grundlegende Konzept zur Verfügung gestellt worden sei, sei die Entwicklung von kompetitiven Immunoassays mit linearen Peptiden und die Übertragung auf andere Sequenzen (aus nicht-helikal terminalen Bereichen) naheliegend und einfach durchzuführen. Nachveröffentlichte Dokumente D15 und D17 belegten, dass lineare nicht-helikale Peptide aus dem N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I ein kompetitives Verhalten (wie im Streitpatent vorgesehen) aufwiesen.

In der Entscheidung T 609/02 (*supra*) habe die Kammer festgestellt, dass in der Anmeldung der strukturelle Grundriss des erfindungsgemäß erforderlichen Produkts

nicht offenbart worden sei. Es bestehe auch kein Zusammenhang zwischen der Entscheidung T 397/02 (*supra*) auf dem Gebiet der Gentechnik und dem vorliegenden Streitpatent auf dem Gebiet der Immunologie. Die von der Beschwerdeführerin zitierte Rechtsprechung sei nicht einschlägig.

XIII. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 0 659 276.

XIV. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte als Hauptantrag die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Basis des in der mündlichen Verhandlung eingereichten 3. Hilfsantrags.

Entscheidungsgründe

Zulässigkeit des in der mündlichen Verhandlung eingereichten Hauptantrags

1. Das Einreichen des Hauptantrags durch die Beschwerdegegnerin war eine Reaktion auf den Verlauf der mündlichen Verhandlung. Die Änderungen, die zu diesem Hauptantrag führten, ergeben sich im wesentlichen aus Einschränkungen und Streichungen von Ansprüchen, die schon zuvor Gegenstand des Verfahrens waren. Die Kammer lässt daher den Hauptantrag zu.

Hauptantrag

Artikel 123(2) EPÜ

2. Anspruch 1 in der ursprünglich eingereichten Fassung ist auf einen kompetitiven Immunoassay zum Nachweis von Kollagen im allgemeinen oder Kollagenfragmenten gerichtet, der nicht zweckgebunden ist (vgl. Absatz III oben). Der in diesem Immunoassay angewandte Bindepartner enthält gemäß Anspruch 1 ein synthetisches lineares Peptid, das im ursprünglichen abhängigen Anspruch 4 als "*in SEQ ID NO 1, 2 oder 3 gezeigten Sequenz*" gekennzeichnet wird. Diese drei Sequenzen lassen sich eindeutig aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I (alpha1(I)C) ableiten. Da dieses synthetische lineare Peptid das wesentliche Merkmal des beanspruchten kompetitiven Immunoassays ist, geht aus diesen ursprünglichen Ansprüchen 1 und 4 unmittelbar hervor, dass der kompetitive Immunoassay insbesondere zum Nachweis von Kollagen Typ I geeignet ist. Diese Auffassung wird auch dadurch gestützt, dass der ursprünglich eingereichten Beschreibung zahlreiche - sowohl explizite als auch implizite (Literaturzitate, Beispiele, usw.) - Hinweise auf das Kollagen Typ I zu entnehmen sind.
3. Die Kammer sieht daher die Erfordernisse des Artikels 123 (2) EPÜ als erfüllt an.

Artikel 87 bis 89 EPÜ

4. Im vorliegenden Fall ist es unbestritten, dass für synthetische lineare Peptide, die eine Sequenz des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I enthalten (d. h. die erst genannte Alternative im

Anspruch 1), kein Prioritätsanspruch besteht. Als eigentlich strittig verbleibt nur die Frage, ob das Prioritätsdokument des Streitpatents eine Erweiterung der spezifischen Sequenz SEQ ID No.: 1 ermöglicht (die zweite Alternative im Anspruch 1), d. h. ob im Prioritätsdokument der in dem kompetitiven Immunoassay angewandte Bindepartner ein synthetisches lineares Peptide offenbart, das die Sequenz SEQ ID No.: 1 **enthält**, oder ob es nur aus dieser Sequenz SEQ ID No.: 1 **besteht** (vgl. Absätze XI und XII oben).

5. Gemäß dem Prioritätsdokument des Streitpatents wird durch die Sequenz SEQ ID No.: 1 (SEQ ID No.: 4 im Prioritätsdokument) ein Nonapeptid mit sieben spezifischen und zwei generischen (jeweils am N- und C-Terminus) Aminosäuren definiert (vgl. Seite 9, letzter Absatz). Das Prioritätsdokument beschreibt auch "*Haptene zur Herstellung von Antikörpern gegen Kollagen, welche die in SEQ ID No.: 4 gezeigte Sequenz aufweisen. Zur Immunisierung müssen auch diese Haptene ... an ein geeignetes Trägerprotein ... gebunden werden. Die Kopplung ... erfolgt in diesem Fall jedoch N-terminal*" (vgl. Seite 5, erster und zweiter Absatz). Beispiel 4 offenbart auch ein Decapeptid, das die Sequenz SEQ ID NO.: 1 (SEQ ID No.: 4 im Prioritätsdokument) eindeutig **enthält**. Dieses Decapeptid wird als Bindepartner verwendet und zusammen mit einem Antikörper, der an dieses synthetische lineare Decapeptid spezifisch bindet, und einer zu untersuchenden Probe (Serum, Plasma, Standard) inkubiert, um die Bindung dieses Antikörpers an das Decapeptid zu bestimmen.
6. Im Hinblick darauf ist die Kammer der Auffassung, dass Bindepartner, die synthetische lineare Peptide, die die

Sequenz SEQ ID No.: 1 **enthalten**, im Prioritätsdokument offenbart sind. Deswegen ist das maßgebende Datum der zweiten Alternative des Anspruchs 1 das Datum des Prioritätsdokuments, d. h. 29. Juli 1992.

Artikel 54 EPÜ

7. Die beiden Dokumente D2 und D6 bilden Stand der Technik gemäß Artikel 54 (3) EPÜ. Beide Dokumente beziehen sich ausschließlich auf den nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I, und sie enthalten keinen Hinweis auf den N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I.

8. In Dokument D6 wird die Verwendung von linearen Peptiden, die eine Sequenz aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I enthalten, als geeignete Antigene für einen Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I (C-Telopeptide) offenbart. Diese Peptide enthalten die Sequenz SEQ ID No.: 1 (vgl. Seite 9, Ansprüche), die in den vorliegenden Ansprüchen auch genannt wird. Dennoch genießt der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche (der nicht auf die spezifische Sequenz SEQ ID No.: 1 beschränkt ist, vgl. Absätze 4 bis 6 oben) die Priorität vom 29. Juli 1992, und daher kann die Offenbarung des Dokuments D6, dem nur die spätere Priorität vom 28. Dezember 1992 zukommt, nicht berücksichtigt werden.

9. Dokument D2 - mit älterer Priorität (20. März 1991) als die des Streitpatents (29. Juli 1992) - beschreibt die Herstellung von Antikörpern gegen quervernetzte Kollagenabbauprodukte aus dem helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I (vgl. Seite 4, Zeilen 29-50). Diesen Antikörpern wird eine Spezifität für

quervernetzte und nicht-quervernetzte Kollagenabbau-
produkte (aus diesem C-terminalen Bereich) zugeschrieben
(vgl. Seite 3, Zeilen 16-24). Dennoch werden weder die
Sequenzen der immunologischen Determinanten ("around the
cross-link"; vgl. Seite 4, Zeilen 52-56) noch die
Strukturen der löslichen nicht-quervernetzten
Kollagenabbauprodukte (vgl. Seite 3, Zeilen 21-23)
identifiziert. Aus diesem Dokument ist nicht eindeutig
erkennbar, ob diese Determinanten bzw. Strukturen der
spezifischen Sequenz SEQ ID No.: 1 der vorliegenden
Ansprüche entsprechen, d. h. ob die beschriebenen
Antikörper eine Spezifität für die Sequenz SEQ ID No.: 1
aufweisen, oder anders gesagt, ob die Sequenz SEQ ID
No.: 1 ein sterisches bzw. konformationelles Antigen
enthält. Aus diesem Dokument D2 lassen sich weder die
beanspruchte Verwendung noch der kompetitive Immunoassay
des vorliegenden Anspruchs 1 unmittelbar ableiten.

10. Die Kammer hält die Erfordernisse des Artikels 54 EPÜ
somit für erfüllt.

Artikel 56 EPÜ

11. Im vorliegenden Fall ist unbestritten, dass die
Sequenzen der nicht-helikalen N-terminalen und
C-terminalen Bereiche von Kollagen Typ I im Stand der
Technik bekannt oder daraus ableitbar waren. Die
Herstellung von Antikörpern gegen diese spezifischen
Sequenzen würde dem Fachmann keine unüberwindlichen
Schwierigkeiten bereiten. Es stellt sich jedoch die
Frage, ob der Fachmann eine Veranlassung dazu hatte, bzw.
er eine sinnvolle Verwendung für solche Antikörper
vorhersehen konnte, insbesondere in einem kompetitiven
Immunoassay wie beansprucht; d. h. ob es ersichtlich war,

dass lineare Kollagenpeptide (aus dem nicht-helikalen N- und C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I) ein kompetitives Bindungsverhalten mit den in Körperflüssigkeiten anwesend quervernetzten Kollagenabbauprodukten aufweisen würden. Um diese Frage zu beantworten, haben beide Parteien auf die Dokumente D1 und D16 verwiesen.

Dokument D1 als nächstliegender Stand der Technik

12. Nach der ständigen Rechtsprechung der Beschwerdekammern kommt es bei der Wahl des nächstliegenden Standes der Technik zunächst darauf an, dass seine Lösung auf den gleichen Zweck bzw. dieselbe Wirkung wie die Erfindung gerichtet ist ("Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA", 4. Auflage 2001, I.D.3.2, Seite 118). Somit ist das Dokument D1 als nächstliegender Stand der Technik geeignet, da es sich im wesentlichen mit derselben Aufgabe wie die vorliegende Erfindung befasst, nämlich mit einem Verfahren zum Nachweis von Kollagen.

13. Das Dokument D1 befasst sich mit Verfahren zum Nachweis von Kollagen durch (Immuno)Quantifizierung von (aus den nicht-helikalen N-terminalen und C-terminalen Bereichen stammenden) Kollagenabbaupeptiden, die eine Hydroxylysyl- oder Lysylpyridinolin-Quervernetzung enthalten. Die quervernetzten Abbaupeptide von Kollagen Typ I werden auf Seiten 10 bis 12 beschrieben, wobei Formula III (Peptid P1) das einzige quervernetzte (Telo)Peptid aus dem nicht-helikalen N-terminalen Bereich zeigt. Das Dokument beschreibt auch monoklonale Antikörper gegen diese Peptide, insbesondere den Antikörper MAb-1H11 gegen das Peptid P1 (vgl. Seite 23 und Seiten 29 bis 32). Das durch den Antikörper MAb-1H11

erkannte spezifische Epitop wird auch offenbart (vgl. Seiten 30 bis 32 und Figur 10). Es wird ebenfalls festgestellt, dass dieses Epitop (1H11) aus chemischen und konformationellen (sterischen) Merkmalen besteht, die in den beiden in Figur 10 abgebildeten Telopeptid-Sequenzen verkörpert sind (vgl. Seite 30, Zeilen 25 bis 30). In diesem Zusammenhang wird der Beitrag dieser sterischen Merkmale, die durch die Quervernetzung der Peptid-Sequenzen entstehen, explizit anerkannt (vgl. Seite 31, letzter vollständiger Absatz). Dieser Antikörper MAb-1H11 wird dann in einem Verfahren zum Nachweis von Kollagen bzw. Kollagenabbauprodukten weiter eingesetzt (vgl. u. a. Ansprüche des Dokuments D1).

14. Ausgehend von diesem Stand der Technik bestand die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, weitere (alternative) Verfahren zum Nachweis von Kollagen zur Verfügung zu stellen. Diese Aufgabe wird durch den kompetitiven Immunoassay gemäß Anspruch 1, bzw. die Verwendung von Antigenen gemäß Anspruch 2 des vorliegenden Hauptantrags erfolgreich gelöst. Die Lösung bietet zwei Alternativen, nämlich die Verwendung von linearen Peptiden aus dem nicht-helikalen N-terminalen Bereich oder der Sequenz SEQ ID No.: 1 aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich. In beiden Fällen enthalten die Peptide keine Hydroxylysyl- oder Lysylpyridinolin-Quervernetzung.
15. Zwar werden im Dokument D1 zwei synthetische lineare Peptide ohne Quervernetzung aus dem nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I, nämlich die alpha1(I)N- und alpha2(I)N-Telopeptide (jeweils 8 Aminosäure), zur Charakterisierung des Epitopes 1H11

bei einem ELISA verwendet (vgl. Seite 30, letzter Absatz und Figur 9), aber ihre Kreuzreaktivität mit dem Antikörper MAb-1H11 wird explizit als sehr gering oder überhaupt als nicht vorhanden beschrieben ("*Peptides synthesized to match the human a1(I) and a2(I) N-telopeptide sequences ... were not recognized by MAb-1H11*"; vgl. Seite 30, Zeilen 30-33, und "*In comparison, the a2(I) and a1(I) N-telopeptides demonstrate little if any significant competitive binding with MAb-1H11*"; vgl. Seite 31, Zeilen 1-3). Dieses Ergebnis deutet für den Fachmann unmittelbar darauf hin, dass die sterischen bzw. konformationellen (quervernetzten) Merkmale des Epitopes 1H11 die wesentlichen, bzw. erforderlichen immunologischen Determinanten des Antikörpers 1H11 enthalten. Im Hinblick auf diese (explizit) eindeutige Information sind andere nachträgliche Interpretationen der Figur 9, die im Dokument D1 nicht einmal genannt werden und auf einer rückschauenden Betrachtung beruhen (ex-post-facto Analyse), ausgeschlossen.

16. Darüber hinaus beschreibt Dokument D1 andere vom Peptid P1 abgeleitete quervernetzte Kollagenabbauprodukte, die sich in den zu untersuchenden Körperflüssigkeiten durch Bindung an den Antikörper MAb-1H11 nachweisen lassen (vgl. Seite 25, vollständiger Absatz und Seite 31, erster vollständiger Absatz). Diese MAb-1H11 bindenden Peptide würden die Ergebnisse eines in einer Körperflüssigkeit ausgeführten kompetitiven Immunoassays erschweren. Daraus geht für den Fachmann nicht unmittelbar hervor, dass die in Dokument D1 offenbarten linearen Peptide ohne Quervernetzung in einem kompetitiven Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I einsetzbar sind. Diesem Dokument lassen sich somit keine

ausreichenden Hinweise auf eine solche Verwendung entnehmen.

17. Die Beschwerdeführerin hat sich auch auf Dokument D16 bezogen und ausgeführt, dass die Lehre dieses Dokuments die Herstellung von Antikörpern gegen die Sequenzen aus dem nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I ermögliche und dadurch auch deren Verwendung in einem kompetitiven Immunoassay.

18. Dokument D16 befasst sich mit den immunologischen Reaktionen gegen lösliches Kollagen, insbesondere mit der allgemeinen Charakterisierung von Antikörpern gegen die terminalen Bereiche von Kollagen. Dieses Dokument beschreibt die Immunisierung von Kaninchen mit gereinigtem Kollagen aus Rattenhaut (Typ I und II). Zuerst werden Antikörper, die eine Spezifität für Epitope vom Zentralbereich des Kollagens aufweisen, beseitigt. Nach diesem anfänglichen Reinigungsschritt wird die Spezifität der erhaltenen Antikörper mit gereinigten CNBr-Peptiden aus den alpha1- und alpha2-Kollagenketten untersucht. Dieses untersuchte Antiserum enthält hauptsächlich Antikörper mit Spezifität für Epitope von den C-terminalen Sequenzen der Kollagenketten (alpha1-CB6 und alpha2-CB5), die aber weit mehr als nur die nicht-helikalen C-terminalen Bereiche enthalten (vgl. Seite 121, Tabelle I). Bei Hyperimmunisierung, und nach Beseitigung der C-terminalen Antikörper (durch Adsorption mit dem Peptid alpha2-CB3,5, das 2/3 vom C-terminalen Bereich der alpha2-Kette enthält), werden auch Antikörper gegen das N-terminale CNBr-Peptid alpha2-CB1 nachgewiesen (vgl. Seite 122, rechte Spalte, erster Absatz), wobei die Anwesenheit bzw. Quantität dieser N-terminalen

Antikörper stark von Immunisierungsbedingungen, Kollagenquellen, usw. abhängig ist (vgl. Seite 123, rechte Spalte). Um die Eigenschaften dieser N-terminalen Antikörper weiter zu bestimmen, schlägt das Dokument die Synthetisierung von kurzen Fragmenten (6 Aminosäuren) des alpha2-CB1 Peptids (14 Aminosäuren) und ihre Kupplung an Fremdträger vor (vgl. Seite 124, rechte Spalte, letzter Absatz).

19. Dokument D16 ist nicht auf ein Verfahren zum Nachweis von Kollagen gerichtet und in dem Dokument gibt es auch keinen Hinweis auf eine mögliche Verwendung der linearen CNBr-Peptide in einem solchen Verfahren. Im Hinblick u. a. auf den anfänglichen Reinigungsschritt (Beseitigung von Antikörpern mit Spezifität für Epitope vom Zentralbereich des Kollagens) und die starken Quantitätsschwankungen der N-terminalen Antikörper ist eine solche Anwendung (in einem Immunoassay mit kompetitivem Bindungsverhalten) und ihre Erfolgserwartung nicht ohne weiteres ersichtlich.

20. Im übrigen, selbst wenn der Fachmann die drei aneinander liegenden Phenylalanine im nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I ($\alpha 1(I)C$), die in der Nähe der Quervernetzung (K-K-K) liegen, als ein geeignetes Epitop erkannt hätte, wäre es dennoch für ihn nicht ohne weiteres ersichtlich, ob dieses Epitop in den natürlichen Kollagenabbauprodukten, d. h. als konformationelles oder strukturelles Epitop, erhalten bleibt und ob sich Antikörper gegen dieses Epitop in nachweisbarer Menge in den Körperflüssigkeiten finden lassen. Weder im Dokument D16, in dem das angewandte alpha1-CB6 Peptid weit mehr als nur dieses Epitop mit drei aneinander liegenden Phenylalaninen enthält, noch

im Stand der Technik gibt es einen aufklärenden Hinweis darauf.

21. Die Kammer ist daher zu dem Schluss gelangt, dass der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 erfinderisch ist.

Artikel 83 EPÜ

22. Obwohl in den Beispielen des Streitpatents die spezifische Sequenz SEQ ID No.: 1 (9 Aminosäuren) aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I nicht direkt angewandt wird, ist sie in den Sequenzen SEQ ID No.: 2 und 3 (jeweils 16 und 13 Aminosäuren) der Beispiele 4 und 5 (Immunsierung und kompetitiver Immunoassay) enthalten. Damit ist es auch technisch glaubhaft, dass diese spezifische Sequenz SEQ ID No.: 1 in einem kompetitiven Immunoassay zum Nachweis von Kollagen Typ I verwendbar ist. Aus diesen Beispielen werden auch die grundlegenden Vorteile des Streitpatents gegenüber dem Stand der Technik verdeutlicht, nämlich die Vermeidung von quervernetzten Kollagenabbaupeptiden zum Nachweis von Kollagen in Körperflüssigkeiten (vgl. Beispiel 5 und Figur 1). Nach Auffassung der Kammer lässt sich daraus direkt ableiten, dass diese Vorteile auch ohne besondere technische Schwierigkeiten auf den (im Stand der Technik bereits bekannten) nicht-helikalen N-terminalen Bereich von Kollagen Typ I übertragen werden können.

23. Im Rahmen der Frage der Wiederholbarkeit ist zu berücksichtigen, dass dem Fachmann nicht nur das allgemeine fachliche Wissen auf dem Gebiet der Immunologie zur Verfügung steht, sondern auch die Lehre des Streitpatents. Daraus lässt sich insbesondere

herleiten, dass sowohl helikale Bereiche von Kollagen Typ I, als auch eine Quervernetzung beim Bindepartner (Antigen) entbehrlich sind. Die Länge und die Aminosäurezusammensetzung dieses Bindepartners kann auch nach üblichen bekannten immunologischen Kriterien ausgewählt werden, z. B. minimale Länge, Vermeidung von Aminosäuren, die eine geringe immunologische Reaktion hervorrufen, bzw. vermindern, usw. Zusammenfassend stellt die Kammer fest, dass die möglichen Kombinationen bzw. die Auswahl von Sequenzen, die die vorliegenden Ansprüche umfassen, nicht zahlreich und willkürlich sind. Die Erfüllung dieser bekannten immunologischen Kriterien stellt ohne Zweifel eine eindeutige Einschränkung der möglichen Bindepartner bzw. Antigene dar.

24. Verfahren zum Nachweis von kürzeren Epitopen aus längeren Polypeptid-Sequenzen (u. a. "Epitope-mapping") waren im Stand der Technik bereits bekannt, und sie konnten ohne besondere technische Schwierigkeiten eingesetzt werden, um die für den beanspruchten kompetitiven Immunoassay geeigneten Bindepartner (Sequenzen aus den nicht-helikalen N- und C-terminalen Bereichen von Kollagen Typ I) festzustellen. In diesem Zusammenhang ist auch anzumerken, dass in den vorliegenden Ansprüchen keine besondere Effizienz definiert wird (d. h. sie sind nicht auf optimale Bindepartner beschränkt). Die vorgelegten Nachveröffentlichungen (insbesondere Dokumente D6, D15 und D17) belegen auch, dass die im Streitpatent beschriebene Lehre ohne besondere Schwierigkeiten anwendbar ist.

Von der Beschwerdeführerin angeführte Rechtsprechung

25. Zur Stützung ihrer Argumentation führte die Beschwerdeführerin die Entscheidungen T 285/01 von 3. Juni 2004, T 397/02 (*supra*) und T 609/02 (*supra*) an.

In der Entscheidung T 285/01 wurde der Einwand gemäß Artikel 83 EPÜ nur bezüglich des zweiten Hilfsantrags diskutiert. Die Kammer gelangte zu dem Schluss, dass die Beschreibung des Patents dem Fachmann genügend Information liefere, um Antikörper gegen quervernetzte Telopeptide (und Fragmente davon) von Kollagen Typ I herzustellen (vgl. Punkte 22 bis 29 der Entscheidungsgründe). Gemäß dieser Entscheidung waren in der Beschreibung des Streitpatents mehrere immunologische Verfahren angegeben, die im Stand der Technik bereits bekannt waren.

In der Entscheidung T 397/02 (*supra*) wurde im Hinblick auf die Rechtsprechung der Beschwerdekammern diskutiert, ob und unter welchen Voraussetzungen die Offenbarung eines Ausführungsbeispiels ("workable example") erforderlich ist, um die Anforderungen des Artikels 83 EPÜ zu erfüllen (vgl. Punkte 8 bis 11 der Entscheidungsgründe). Die Kammer kam zu dem Schluss, dass die rechtliche Bedeutung der An- oder Abwesenheit eines Ausführungsbeispiels im Hinblick auf das Erfordernis ausreichender Offenbarung von den konkreten Umständen des jeweils zu beurteilenden Falles abhängen (vgl. Punkt 11 der Entscheidungsgründe). In dem der Entscheidung zugrunde liegenden Fall offenbarte das Streitpatent kein Beispiel. Zwar gab es auch nachveröffentlichte Dokumente, die sich auf sehr spezifische, geeignete Arbeitsbedingungen bezogen (vgl.

Punkte 13 bis 14 der Entscheidungsgründe). Diese besonderen Bedingungen wurden aber im angefochtenen Patent nicht erwähnt. Im Gegensatz dazu finden sich im vorliegenden Streitpatent mehrere technische Beispiele (Beispiel 4 und 5, Immunisierung und kompetitiver Immunoassay). Darüber hinaus liegen nachveröffentlichte Dokumente vor, die die allgemeine Lehre des Streitpatents belegen. Diese Dokumente enthalten auch keinen Hinweis auf zusätzliche bzw. wesentliche Merkmale, die sich aus dieser Lehre nicht unmittelbar ableiten ließen.

In der Entscheidung T 609/02 (*supra*) bezog sich die Streitpatentanmeldung auf Steroidhormone oder Analoge davon, die nur durch den zu erreichenden Effekt definiert waren. In der Anmeldung wurden aber keine chemischen Strukturen bzw. physisch-chemischen Eigenschaften offenbart, durch die solche Steroidhormone eindeutig gekennzeichnet werden könnten (vgl. Punkt 5 der Entscheidungsgründe). Im Gegensatz dazu sind im vorliegenden Fall die spezifischen, konkreten, chemischen Strukturen (Aminosäure-Sequenzen) des nicht-helikalen N-terminalen Bereichs von Kollagen Typ I und der Sequenz SEQ ID No.: 1 aus dem nicht-helikalen C-terminalen Bereich von Kollagen Typ I in der Beschreibung des Streitpatents explizit offenbart. Ferner sind dem Fachmann Kriterien für eine Auswahl bzw. Selektion geeigneter Subsequenzen auch bekannt (vgl. Punkte 22 bis 23 oben).

Die Kammer kommt daher zu dem Schluss, dass die von der Beschwerdeführerin zitierte Rechtsprechung für den vorliegenden Fall nicht einschlägig ist.

26. Aufgrund der vorstehenden Überlegungen sieht die Kammer die Erfordernisse von Artikel 83 EPÜ als erfüllt an.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Verfahren wird an die Einspruchsabteilung mit der Anordnung zurückverwiesen, das Patent mit den in der mündlichen Verhandlung eingereichten Patentansprüchen des 3. Hilfsantrags und einer daran anzupassenden Beschreibung aufrechtzuerhalten.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Wolinski

L. Galligani