

Veröffentlichung im Amtsblatt	Nein
Publication in the Official Journal	No
Publication au Journal Officiel	Non



Aktenzeichen / Case Number / N° du recours : T 193/83

Anmeldenummer / Filing No / N° de la demande : 79 104 289.8

Publikations-Nr. / Publication No / N° de la publication : 0 013 306

Bezeichnung der Erfindung: Verfahren zur Bestimmung eines opsonierenden ober-
Title of invention: flächenbindenden alpha-2-Glykoproteins
Titre de l'invention :

ENTSCHEIDUNG / DECISION

vom / of / du 26. Oktober 1984

Anmelder/Patentinhaber: Boehringer Mannheim GmbH
Applicant/Proprietor of the patent:
Demandeur/Titulaire du brevet :

Stichwort / Headword / Référence :

EPÜ / EPC / CBE Artikel 52 (1), 56
"Erfinderische Tätigkeit"
"Vorurteil der Fachwelt"
"Lange bestehendes Bedürfnis"

Leitsatz / Headnote / Sommaire



Aktenzeichen: T 193 / 83

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.4.1
vom 26. Oktober 1984

Beschwerdeführer: Boehringer Mannheim GmbH
(Patentinhaber) Sandhofer Strasse 112 - 132
Postfach 31 01 20
D-6800 Mannheim 31 - Waldhof
Bundesrepublik Deutschland

Vertreter: Patentanwälte
Dipl.-Ing. H. Weickmann
Dipl.-Phys. Dr. K. Fincke
Dipl.-Ing. F. A. Weickmann
Dipl.-Chem. B. Huber
Dr.-Ing. H. Liska
Möhlstr. 22
D-8000 München 86

Beschwerdegegner: Behringwerke Aktiengesellschaft
(Einsprechender) Postfach 11 40
D-3550 Marburg 1

Vertreter:

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts
vom 8. September 1983, mit der das europäische Patent Nr.
0 013 306 aufgrund des Artikels 102(1) EPÜ
widerrufen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: O. Huber
Mitglied: M. Prélôt
Mitglied: J. D. Roscoe

SACHVERHALT UND ANTRÄGE

I. Die am 2. November 1979 angemeldete europäische Patentanmeldung Nr. 79 104 289.8, für welche die Priorität vom 15. Januar 1979 aus einer Voranmeldung in der Bundesrepublik Deutschland in Anspruch genommen wird, hat am 3. März 1982 zur Erteilung des 6 Patentansprüche umfassenden europäischen Patentes Nr. 0 013 306 mit der Bezeichnung "Verfahren zur Bestimmung eines opsonierenden oberflächenbindenden alpha-2-Glykoproteins" geführt.

II. Auf den auf Art. 100 a EPÜ gestützten Einspruch der

Behringwerke Aktiengesellschaft, D-3550 Marburg 1

hat die Einspruchsabteilung mit Entscheidung vom 8. September 1983 das Patent mit der Begründung widerrufen, daß es in Ansehung des in Clin. Chem. Vol. 22, Nr. 9, 1976, S. 1465-1471 offenbarten Standes der Technik für den Fachmann naheliegend gewesen sei, α -₂-SB-Glykoproteine nach den bekannten turbidimetrischen oder nephelometrischen Verfahren zu bestimmen.

Von der Einsprechenden sind im Einspruchsverfahren folgende im Recherchenbericht nicht aufgeführte Dokumente genannt worden, welche nachfolgend mit dem Index E belegt werden:

- (1) Clin. Chem. Vol. 22, No. 9, S. 1465-1471 (1976);
- (2) Protides Biol. Fluids, 23, S. 295-298 (1975);
- (3) Laboratoriumsblätter, 27. Jg., No. 3, S. 109-118 (1977);
- (4) Druckschrift Behringwerke Laser-Nephelometer, Juli 1977;

- (5) Clin. Biochem. 11, S. 112-116 (1978);
- (6) Clin. Chim. Acta, Vol. 4 (1959), S. 15-25.

Zur Stützung der Patentfähigkeit des beanspruchten Verfahrens hat die Patentinhaberin im Einspruchsverfahren folgende, mit dem Index P gekennzeichnete Druckschriften angezogen:

- (1) Clin. Chim. Acta, Vol. 4, 15-25 (1959);
- (2) Klin. Chem. und Klin. Biochem. 6. Jahrg. (1968), Heft 3, S. 113-116;
- (3) J. Biol. Chem. Vol. 253, 4287-4291 (1978);
- (4) Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 312, 43-55 (1978);
- (5) J. Immunological Methods, 40 (1981) 101-108;
- (6) J. Reticuloendothel. Soc. Vol. 23 Nr. 2, 119-134 (1978);
- (7) Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 359, 1603-1605 (1978);
- (8) J. Reticuloendothel. Soc. Vol. 26, 171-186 (1979);
- (9) J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol. 18, 893-895 (1980);
- (10) J. Reticuloendothel. Soc. 3, 398-414 (1966);
- (11) J. Biol. Chem. Vol. 245, 5728 (1970).

Im Zusammenhang mit der Druckschrift P (11) ist zu vermerken, daß bei ihrer Zitierung in der Literaturliste auf S. 2 der Stellungnahme vom 10. Mai 1983 zum Einspruchsvorbringen offensichtlich Irrtümer unterlaufen sind. Ausweislich der von der Patentinhaberin vorgelegten Ablichtung des zu zitierenden Artikels über eine immunoelektrophoretische Untersuchung von "Cold-insoluble Globulin" ist der Band 245 nicht 1978 sondern bereits 1970 erschienen und der in Rede stehende Artikel beginnt nicht auf S. 5755, sondern umfaßt die Seiten 5728-5736.

III. Gegen die Widerrufsentscheidung hat die Patentinhaberin (Beschwerdeführerin) unter gleichzeitiger Zahlung der Gebühr am 7. November 1983 Beschwerde eingelegt und diese mit dem am 5. Januar 1984 eingegangenen Schriftsatz begründet, dem eine Deklaration der Professoren Saba und Blumenstock beigelegt war. Zum Beschwerdevorbringen hat die Einsprechende (Beschwerdegegnerin) mit Schriftsatz, eingegangen am 26. März 1984, Stellung genommen.

IV. In der am 26. Oktober 1984 durchgeführten mündlichen Verhandlung, zu der die ordnungsgemäß geladene Beschwerdegegnerin nicht erschienen ist, hat die Beschwerdeführerin beantragt,

die angefochtene Entscheidung aufzuheben und
das Patent in unveränderter Form aufrechtzuerhalten

Der erteilte Patentanspruch 1 lautet wie folgt:

Verfahren zur Bestimmung eines opsonierenden, oberflächenbindenden α_2 -Glykoproteins, dadurch gekennzeichnet, daß man eine gepufferte Lösung von Antikörper gegen das opsonierende oberflächenbindende α_2 -Glykoprotein mit der zu untersuchenden Probe versetzt und die sich bildende Trübung in bestimmten Zeitintervallen turbidimetrisch oder nephelometrisch bestimmt.

Zur Stützung ihres Antrages führte die Beschwerdeführerin in der Beschwerdebegründung und in der mündlichen Verhandlung im wesentlichen folgendes aus:

Die quantitative Bestimmung von Plasmaproteinen mittels Trübungsmessung sei bis in die 30-er Jahre zurückzuverfolgen, siehe P (1) und die dort angeführten Literaturzitate 4-15. In den von der Einsprechenden zitierten Druck-

schriften E (2) bis E (6), finde sich kein Hinweis, daß die Trübungsmessung für die Bestimmung aller Serumproteine verwendbar sei.

Seit ca. 1950 habe man Kenntnis von dem oberflächenbindenden α -₂-Glykoprotein (nachfolgend als Fibronectin bezeichnet). Die bislang eingesetzten Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis von Fibronectin, wie radiologische und spezielle immunologische Verfahren wie Elektro-Immunassays, vgl. die europäische Patentschrift 13 306, Sp. 1, Z. 52 - Sp. 2, Z. 27, und die Druckschriften P (3) - P (8), P (10), P (11) seien allesamt sehr umständlich und zeitraubend (bis zu 48 h). Obwohl die klinische Bedeutung des Fibronectins mindestens seit 1972 bekannt gewesen sei, vgl. die im dritten Absatz der rechten Spalte auf S. 4287 von P (3) angeführten Literaturzitate, und auch in den vorangegangenen Jahren seiner Erforschung ein vernünftiger Zeitaufwand für den Nachweis äußerst wünschenswert gewesen wäre, seien keine rationellen Verfahren mit kleinem Zeitaufwand (10 Minuten beim beanspruchten Verfahren) bekannt geworden, insbesondere keine Verfahren auf der Basis einer Trübungsmessung. Die Voraussetzungen für die Entscheidung in der Beschwerdesache T 24/81 (Amtsblatt EPA 4/1983, S. 133), nämlich ein erst kurz vor dem Anmeldetag auftretendes Bedürfnis, träfen daher im vorliegenden Fall nicht zu. Die Ursachen für diesen Umstand seien in erster Linie in den klebenden Eigenschaften des Fibronectins zu suchen, die den Eindruck erwecken mußten, daß es einer Trübungsmessung nicht zugänglich sei. Wenn auch ein schriftlich fixiertes Vorurteil gegen die Einführung der Trübungsmessung zum Fibronectin-Nachweis in den im Verfahren befindlichen Druckschriften nicht vorliege, so belege der über eine lange Zeitdauer praktizierte Stand der Technik auf indirekte Weise das Bestehen eines solchen Vorurteils in der Fachwelt. Hierfür spreche

auch die Überraschung, die das beanspruchte Verfahren in der Fachwelt ausgelöst habe. Es werde im Rahmen dieser Zusammenhänge auf die mit Schriftsatz vom 5. Januar 1984 vorgelegte Deklaration der Herren Saba und Blumenstock hingewiesen, beide international renommierte Fachleute auf dem einschlägigen Gebiet, von denen eine Reihe der im Verfahren befindlichen Druckschriften stamme.

Desweiteren bestehe in verfahrensmäßiger Hinsicht ein nicht unbeachtlicher Unterschied zu den aus den Druckschriften bekannten nephelometrischen oder turbidimetrischen Verfahren für den Serumproteinnachweis. Gemäß dem Wortlaut des Anspruchs 1 werde nämlich die sich bildende Trübung in bestimmten Zeitintervallen ermittelt, d.h. der Trübungsverlauf werde vom Einsetzen der Reaktion an verfolgt, so daß bereits nach ca. 10 Minuten das Meßergebnis vorliege. Das beanspruchte Verfahren sei somit kinetischer Art, während die bekannten Verfahren zur Plasmaproteinbestimmung allesamt Endpunktverfahren seien, bei denen erst nach Ablauf der Reaktion (nach ca. 1 Stunde), wenn keine wesentlichen Trübungsänderungen mehr aufträten, die Trübungsmessung vorgenommen werde. In der kinetischen Durchführung des Verfahrens sei auch der Schlüssel für seine Durchführbarkeit zu erblicken. In der ersten Reaktionsphase scheinen nämlich die durch störende Verklebungseffekte verursachten Beeinflussungen der Absorption und Trübung durch eine Spaltung des Fibronektins in mehrere Unterkomplexe ausgeglichen zu werden. Schließlich sei auch der Einwand der Einsprechenden im zweiten Absatz auf S. 2 des Schriftsatzes vom 22. März 1984 nicht relevant, wonach eher Schwierigkeiten bei der Agar-Immundiffusion nach Mancini zu erwarten gewesen wären. Hiermit sei eine Trübungsmessung nicht zu vergleichen, da sich bei einer Diffusion gänzlich andere Vorgänge abspielten. So erfolge

im Gel der Diffusionsplatten sofort eine Auftrennung, jedoch nicht in der einer Trübungsmessung zugeführten Lösung.

In Anbetracht der vorgetragenen Umstände bedurfte es einer erfinderischen Tätigkeit, die Bestimmung von Fibronektin mit Hilfe einer kinetisch durchgeführten Trübungsmessung vorzunehmen.

In der Stellungnahme zum Beschwerdevorbringen beantragte die Einsprechende (Beschwerdegegnerin) den Widerruf des Patents durch die Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts zu bestätigen.

Sie macht hierzu im wesentlichen folgendes geltend:

Gegen eine Übertragung der bekannten turbidimetrischen oder nephelometrischen Verfahren zum Nachweis von Plasmaproteinen auf die Bestimmung von Fibronektin könne allenfalls ein firmeninternes Vorurteil bestanden haben, das patentrechtlich irrelevant sei. Die Tatsache, daß es 20 Jahre gedauert hat, bis man die Trübungsmessung bei der Fibronektinbestimmung angewendet habe, sei ebenfalls nicht auf ein Vorurteil zurückzuführen, sondern auf wirtschaftliche Gesichtspunkte. Auch seien Veröffentlichungen, die auf die diagnostische Bedeutung des Fibronektins hingewiesen hätten, erst ab 1978 erschienen und es bestehe bis heute keine Notwendigkeit für eine rasche Bestimmungsmethode des Fibronektinspiegels.

ENTSCHEIDUNGSGRÜNDE

1. Die Beschwerde entspricht den Artikeln 106 bis 108 sowie der Regel 64 EPÜ; sie ist daher zulässig.

2. Die Gegenstände der erteilten Ansprüche sind in den ursprünglichen Unterlagen offenbart. Die erteilten Unterlagen sind auch sonst formal nicht zu beanstanden.
3. Nach Prüfung der im Verfahren befindlichen Druckschriften kommt die Kammer zu dem Ergebnis, daß das Verfahren nach Anspruch 1 diesem Stand der Technik gegenüber neu ist. Das braucht, da auch die Beschwerdegegnerin insoweit die Neuheit nicht bestritten hat, im einzelnen nicht belegt zu werden.
4. Die Prüfung, ob das Verfahren nach Anspruch 1 durch den Stand der Technik nahegelegt ist, ergibt folgendes:

Gemäß den Ausführungen in Sp. 1, Z. 52, bis Sp. 2, Z. 27, in der europäischen Patentschrift 13 306 haben die bekannten Methoden zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Fibronectin, wie sie z.B. in P (6) (Elektro-Immunoassay), P (10) (radiologischer Phagozytose-Test), P (11) (Immunelektrophorese) beschrieben sind, die Nachteile, daß sie einerseits einen relativ großen Arbeitsaufwand erfordern und andererseits die Durchführung der Tests einen Zeitraum von ca. 20 bis 24 Stunden in Anspruch nimmt. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde (Sp. 2, Z. 40-48), ein Verfahren zur Bestimmung des Fibronectins zu entwickeln, welches sich innerhalb weniger Minuten und auf möglichst einfache Weise durchführen läßt und damit erst die Voraussetzung schafft, die kurzfristigen Mengenveränderungen dieser Substanz zu erfassen und für die Diagnose und Behandlung auswertbar zu machen.

Diese Aufgabe wird durch das im erteilten Anspruch 1 niedergelegte Verfahren gelöst.

Auch die in weiteren Druckschriften beschriebenen Verfahren zur Fibronektinbestimmung gehören zu den Kategorien der vorstehend angeführten und sind daher ebenfalls kompliziert und zeitaufwendig, so der Elektroimmunoassay in P (4), S. 47 und die radioaktive Methode mit $^{125}\text{-J}$ markiertem Kollagen in P (7). Die Druckschrift P (3) hat die biochemische und immunologische Charakterisierung des menschlichen opsonierenden α_2 -Glykoproteins zum Inhalt, ohne irgendeine Anregung für das beanspruchte Verfahren abzugeben. Die Druckschriften P (5) und P (8) betreffen, obwohl sie nachveröffentlicht sind, ähnlich umständliche Verfahren, so P (5) einen enzymatischen Immunoassay und P (8) einen Elektroimmuntest.

Aus den zahlreichen Literaturzitaten ergibt sich, daß vor und noch Jahre nach dem Prioritätsdatum nur sehr aufwendige und für Routineuntersuchungen nicht geeignete Bestimmungsverfahren für Fibronektin entwickelt und angewendet worden sind. Die gleiche Ausgangssituation wird in der Deklaration der Experten Saba und Blumenstock geschildert. Selbst die Beschwerdegegnerin führt in ihrer Nachveröffentlichung P (9), welche die Schnellbestimmung von Fibronektin mittels Laser-Nephelometrie zum Inhalt hat, aus, daß "wegen des schwierigen und kostenintensiven Nachweises durch Radioimmunoassay bislang nur wenige Berichte über Fibronektinkonzentrationen im Plasma von Patienten bekannt geworden sind".

Andererseits war die quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen mit Hilfe von Trübungsmessungen seit den 30-er Jahren bekannt, vgl. die Druckschriften E (1) bis E (6), welche letztere mit P (1) identisch ist, und P (2) und die Literaturzitate 4-15 in P (1). In den von

der Beschwerdegegnerin zitierten Druckschriften wird auch darauf hingewiesen, daß die Trübungsmessung, insbesondere in ihrer speziellen Ausbildung als Laser-Nephelometrie, verschiedene Anwendungsmöglichkeiten bietet und schnell und genau arbeitet, vgl. die Zusammenfassung auf S. 1465 und den letzten Textabsatz auf S. 1471 in E (1), den vorletzten Absatz auf S. 298 in E (2), die linke Spalte auf S. 118 in E (3), den ersten Absatz in der linken Spalte auf S. 3 in E (4) und den letzten Absatz in der Zusammenfassung auf S. 112 in E (5).

Es ist auch zutreffend, daß das Bedürfnis nach einem klinischen Schnelltest auf Fibronektin erst nach dem Prioritätsdatum druckschriftlich artikuliert wurde, siehe P (5), S. 102, zweiter Abs., und P (9). Erkenntnisse über die klinische Bedeutung von Fibronektin reichen jedoch ausweislich der Literaturzitate im dritten Absatz auf S. 4287 in P (3) zumindest bis in das Jahr 1972 zurück. Zudem hätten die bereits in den 60-er Jahren einsetzenden wissenschaftlichen Untersuchungen über Fibronektin eine wesentliche Erleichterung und Bereicherung erfahren, wenn zu diesem Zeitpunkt ein Schnelltest zur Verfügung gestanden hätte, wie die Beschwerdegegnerin in ihrer eigenen Druckschrift P (9) ausgeführt hat. Es ist daher davon auszugehen, daß nicht erst kurze Zeit vor dem Prioritätsdatum ein Bedürfnis nach einem Schnelltest für Fibronektin erwachsen ist, wobei zu berücksichtigen ist, daß in Anbetracht der schnellen Entwicklung auf dem Gebiete der Plasmadiagnostik und ihrer wissenschaftlichen Grundlagen ein Zeitraum von ca. 7 Jahren bzw. ca. zwei Jahrzehnten eine beachtliche Zeitspanne darstellt. Die Voraussetzungen für die Entscheidung in der Beschwerdesache T 24/81 (Amtsblatt 4/1983, S. 133) treffen somit im vorliegenden Fall nicht zu.

Daß die Fachwelt über viele Jahre umständliche Bestimmungsverfahren für Fibronektin in Kauf genommen hat, obwohl das Instrumentarium für eine turbidimetrische oder nephelometrische Fibronektinbestimmung vielerorts vorhanden war und auch die Vorteile solcher Bestimmungsmethoden bekannt waren, ist als ein gewichtiges Indiz für das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit zu erachten. Einer der Gründe hierfür mag in der Kenntnis über die klebenden Eigenschaften von Fibronektin zu suchen sein, die von vornherein den Gedanken nicht aufkommen ließen, der für eine Bestimmung anderer Plasmaproteine verwendeten Trübungsmessung näherzutreten. Es wird in diesem Zusammenhang auf die Deklaration von Saba und Blumenstock hingewiesen. Da die umständlichen Bestimmungsmethoden für Fibronektin ausweislich der Angaben in den betreffenden Druckschriften in verschiedenen Institutionen verschiedener Kontinente praktiziert worden sind und noch praktiziert werden und nirgendwo die Trübungsmessung in Erwägung gezogen worden ist, kann keine Rede von einem "firmeninternen" Vorurteil sein.

Desweiteren erschöpft sich das beanspruchte Verfahren nicht in der bloßen Anwendung der Turbidimetrie oder Nephelometrie für die Fibronektinbestimmung. Der Anspruch 1 beinhaltet zusätzlich eine spezielle Verfahrensweise dergestalt, daß die sich bildende Trübung in bestimmten Zeitintervallen bestimmt wird (kinetisches Verfahren), z.B. nach einer und nach 10 Minuten, siehe in der europäischen Patentschrift 13 306 Sp. 3, Z. 43-45, und Sp. 5, Z. 21/22. Im Unterschied hierzu wird selbst das in der nachveröffentlichten Druckschrift P (9) beschriebene nephelometrische Verfahren für die Fibronektinbestimmung als Endpunktverfahren durchgeführt, bei dem erst nach Ablauf der Reaktion (60 Minuten) die Messung vorgenommen

wird. Endpunktverfahren werden fast durchweg auch bei den bekannten Verfahren zur Plasmaproteinbestimmung mit Hilfe einer Trübungsmessung eingesetzt, vgl. E (1), S. 1466, rechte Sp., erste Z. (Inkubationszeit 1 h), E (2), S. 296, 3. Abs. (Messung nach Ablauf der Reaktionsdauer von 1 h, bei niedrigen Konzentrationen 24 h), E (3), S. 110, linke Sp. unten (Reaktionszeit von 1 h), E (4), S. 5, Kapitel 2.1.3 über die Reaktionszeit (1 h), E (5), S. 115, linke Sp., 1. Abs. (2 h), 3. Abs. (1 h), 4. Abs. (1 1/2 h), P (2), S. 116, linke Sp., letzte Z. (30 Minuten). Bei der in E (6) beschriebenen Plasmaproteinbestimmung erfolgt zwar eine Extinktionsmessung nach 15 Minuten, siehe S. 18, vorletzter Absatz. Eine kinetische Messung liegt aber auch hier nicht vor, da nicht mehrere Messungen zu bestimmten Zeitintervallen während der sich bildenden Trübung vorgenommen werden. Gleiches gilt für die in E (3) beschriebene LaserNephelometrie zur Plasmaproteinbestimmung, bei der die anfänglich gewählte Reaktionszeit von 15 Minuten verlassen und zu einer Reaktionsdauer von 1 h übergegangen wurde, vgl. S. 110, linke Sp. und S. 112, rechte Sp., 2. Absatz.

Schließlich vermag auch der Hinweis der Beschwerdegegnerin, daß eher beim Fibronektinnachweis mittels Immundiffusion nach Mancini Schwierigkeiten zu erwarten gewesen wären als bei einer Trübungsmessung, nicht durchzugreifen, da die den beiden Methoden zugrunde liegenden Vorgänge derart voneinander verschieden sind, daß Analogiebetrachtungen weder für noch gegen das beanspruchte Verfahren angestellt werden können.

Zusammenfassend ergibt sich, daß in Anbetracht des sich aus zahlreichen Druckschriften ergebenden Standes der Technik und der bekannten, mit einer Trübungsmessung zu-

nächst nicht verträglich erscheinenden Eigenschaften von Fibronektin die Einführung der Turbidimetrie bzw. Nephelometrie in der abgewandelten Form als kinetisches Verfahren eine wertvolle Bereicherung und Vereinfachung der einschlägigen Technik darstellt, die ohne erfinderische Tätigkeit im Sinne des Art. 56 EPÜ nicht aufgefunden werden konnte.

Der erteilte Anspruch 1 hat deshalb Bestand (Art. 52 (1) EPÜ).

5. Die erteilten Ansprüche 2-6 sind auf besondere Ausführungsformen des Verfahrens nach Anspruch 1 gerichtet und sind daher ebenfalls bestandsfähig.
6. Die Beschreibung in der europäischen Patentschrift 13 306 entspricht den Erfordernissen der Regel 27 EPÜ.

ENTSCHEIDUNGSFORMEL

Aus diesen Gründen wird wie folgt entschieden:

Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben und das Patent in unveränderter Form aufrechterhalten.

Der Geschäftsstellenbeamte:

J. Rückerl

Der Vorsitzende

O. Huber