

Veröffentlichung im Amtsblatt	Ja/Nein
Publication in the Official Journal	Yes/No
Publication au Journal Officiel	Oui/Non

Aktenzeichen / Case Number / N<sup>o</sup> du recours : T 148/87 - 3.3.2

Anmeldenummer / Filing No / N<sup>o</sup> de la demande : 81 103 791.0

Veröffentlichungs-Nr. / Publication No / N<sup>o</sup> de la publication : 0 041 173 -

Bezeichnung der Erfindung: Blood-coagulation-promoting products  
Title of invention: and methods of preparing them  
Titre de l'invention :

Klassifikation / Classification / Classement : C07G 7/00

### ENTSCHEIDUNG / DECISION

vom / of / du 24. November 1989

Anmelder / Applicant / Demandeur :

Patentinhaber / Proprietor of the patent /  
Titulaire du brevet :

IMMUNO Aktiengesellschaft für  
chemisch-medizinische Produkte

Einsprechender / Opponent / Opposant :

Stichwort / Headword / Référence :

Pharmazeutische Zubereitung/IMMUNO

EPÜ / EPC / CBE

Art. 54 (1), 56 und 84

Schlagwort / Keyword / Mot clé :

"Neuheit (ja) - Product-by-process-Ansprüche"  
"Erfinderische Tätigkeit (ja) - nicht naheliegende  
wiederholbare Zubereitung - höhere Aktivität als  
die bisher erreichbare"

Leitsatz / Headnote / Sommaire

Europäisches  
Patentamt

European Patent  
Office

Office européen  
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 148/87 - 3.3.2



**E N T S C H E I D U N G**  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2  
vom 24. November 1989

**Beschwerdeführer:**  
(Patentinhaber)

IMMUNO Aktiengesellschaft für  
chemisch-medizinische Produkte  
Industriestraße 72  
A - 1220 Wien

**Vertreter:**

Patentanwälte Grünecker, Dr. Kinkeldey,  
Dr. Stockmair, Dr. Schumann,  
Jakob, Dr. Bezold,  
Meister, Hilgers, Dr. Meyer-Plath  
Maximilianstraße 58  
D - 8000 München 22

**Beschwerdegegner:**  
(Einsprechender)

**Vertreter:**

**Angefochtene Entscheidung:** Entscheidung der Einspruchsabteilung des  
Europäischen Patentamts, welche der Patentinhaberin  
am 2. März 1987 zugestellt worden ist und mit der  
das europäische Patent Nr. 0 041 173 aufgrund des  
Artikels 102(1) widerrufen worden ist.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender:** P. Lançon  
**Mitglieder:** A. Nuss  
R. Schulte

## Sachverhalt und Anträge

- I. Auf die europäische Patentanmeldung 81 103 791.0, die am 18. Mai 1981 eingereicht worden war, wurde am 12. September 1984 das europäische Patent 0 041 173 auf der Grundlage von zehn Ansprüchen erteilt.
- II. Gegen die Patenterteilung legte die Beschwerdeführerin und jetzige Patentinhaberin als vormalige Einsprechende fristgerecht Einspruch ein und bezog sich während des Einspruchsverfahrens auf insgesamt fünf Dokumente, wovon für diese Entscheidung von Bedeutung sind:
- (2) Beipacktexte zu "FEIBA-IMMUNO"-Packungen (1979)
  - (3) US-A-4 160 025
  - (4) US-A-3 717 708
  - (5) Biomedicine, Vol. 27, No. 2, 1977, Seiten 62-65.
- III. In einem am 29. Oktober 1986 eingegangenen Telex, bestätigt mit Schreiben vom 31. Oktober 1986, wurde der Einspruch gegen das europäische Patent von der Beschwerdeführerin und damaligen Einsprechenden zurückgezogen.
- IV. Zusammen mit einem Begleitschreiben wurde seitens der Beschwerdeführerin am 21. Januar 1987 eine Übertragungs-urkunde vorgelegt, welche die vormalige Einsprechende als neue Patentinhaberin ausweist und zwar mit Wirkung vom 23. Januar 1987.
- V. Mit der am 2. März 1987 an die Patentinhaberin zugestellten Entscheidung widerrief die Einspruchs-  
abteilung das europäische Patent.

Die Einspruchsabteilung begründete ihre Entscheidung im wesentlichen damit, daß die beanspruchte pharmazeutische Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 gegenüber

Dokument (3) nicht neu sei, bzw. nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe, da die unterschiedliche FEIB-Aktivität der bekannten Präparation ohne erfinderische Bedeutung sei. Auch könne in den Verfahren gemäß Anspruch 8 bis 10 keine erfinderische Tätigkeit erkannt werden, da diese durch die beiden Dokumente (4) und (5) nahegelegt werden.

- VI. Die Beschwerdeführerin legte gegen diese Entscheidung unter Entrichtung der vorgeschriebenen Gebühr fristgerecht Beschwerde ein. Die Beschwerdebegründung wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist nachgereicht.

Im weiteren Verlauf des Verfahrens hat die Beschwerdeführerin zwei product-by-process-Ansprüche vorgelegt mit der folgenden Begründung:

Von den sechs Produktparametern, die im einleitenden Teil der Ansprüche 1 und 2 beansprucht sind, sind nunmehr drei neu, wodurch die gesamte Kombination der sechs Produktmerkmale neu ist.

Durch die Zusammenschau der beiden Entgegenhaltungen (4) und (5) sei nicht vorhersehbar gewesen, daß durch die im Anspruch 1 angegebenen Maßnahmen a) bis e) eine neue pharmazeutische Zubereitung mit einer FEIBA von mindestens 60 Einheiten pro ml erhältlich sei. Das gleiche gelte auch für die Verfahrensmaßnahmen a) bis d) des Anspruchs 2.

- VII. In der mündlichen Verhandlung vom 24. November 1989 brachte die Beschwerdeführerin außerdem noch folgende Argumente vor:

Die gemäß Dokument (3) erhaltenen Präparationen könnten aufgrund der Löslichkeitsgrenze der darin enthaltenen Proteine nicht über einen bestimmten FEIBA-Wert

eingestellt werden. Dieser Wert habe bisher bei ca. 50 Einheiten/ml gelegen. Dies entspreche der in Dokument (2) angegebenen Dosierung. Bei der Behandlung von Patienten wäre es aber von Vorteil, wenn möglichst kleine Volumina mittels einer einzigen Injektion zur Anwendung kämen, da die Behandlung dadurch wesentlich schonender für den Patienten werde. Bezogen auf die Proteine in der Zubereitung seien demnach mehr FEIBA-Einheiten als bisher nötig, jedoch ohne daß dabei eine den Patienten gefährdende Erhöhung der gerinnungsfördernden Faktoren Thrombin und Xa auftrete. Diese gewünschte, höhere Aktivität habe bisher aber nicht erreicht werden können. Der nach dem Stand der Technik theoretisch mögliche Wert von maximal 65 Einheiten pro ml könne aufgrund der produktionsbedingten Streuung der Werte zwar nicht ausgeschlossen werden, sei aber bisher in keiner Weise gezielt herstellbar oder wiederholbar gewesen. Dies werde erst durch die beanspruchte Zubereitung möglich, wodurch insbesondere erreicht werde, daß ein Durchschnittspatient mit 50 bis 70 kg Körpergewicht nunmehr nur 1/3 des bisher benötigten Volumens von etwa 100 ml, d. h. mit ca. 30 ml Zubereitung mittels einer einzigen Injektion behandelt werden könne.

Die Verfahren gemäß Streitpatent führten zu einer wesentlichen Steigerung der FEIBA-Aktivität gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik, d. h. Dokument (3), wonach übrigens entgegen der Lehre des Streitpatents Plasma in Abwesenheit von freien Calcium-Ionen zu behandeln sei, um FEIBA zu erzeugen. Da demnach ein Vorurteil gegen die Verwendung von Calcium-Ionen bestanden habe, sei selbst der Einsatz von extrem niedrigen Konzentrationen an Calcium (etwa 0,0005 bis 0,0008 Mol/l) zur Generierung von FEIBA nicht naheliegend gewesen für den Fachmann.

Dokument (5) betreffe eine wissenschaftliche Untersuchung über die Aktivierung des Prothrombinkomplexes in Gegenwart von Calcium. Aus Fig. 2 auf Seite 64 gehe insbesondere hervor, daß mindestens eine Calcium-Konzentration von 0,03 M nötig sei, damit eine deutliche Verkürzung der "APTT Correction" erfolge. In einer damit einhergehenden parallelen Entwicklung entstehe jedoch auch freies Thrombin. Die hier vorgenommene Aktivierung des Prothrombinkomplexes werde im Streitpatent gerade nicht angestrebt, da eine solche nicht erwünscht sei. Mit der Zubereitung gemäß Streitpatent werden dem hämophilen Patienten dementsprechend nicht aktivierte Faktoren zugeführt, die dieser dann selber aktiviere.

VIII. Die Beschwerdeführerin beantragte, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent mit folgenden Unterlagen aufrechtzuerhalten:

- Patentansprüche 1 und 2, eingereicht am 25. Oktober 1989,
- Beschreibungsseiten 2, 2a, 2b und 3 überreicht in der mündlichen Verhandlung vom 24. November 1989, sowie Beschreibung des erteilten Patents Seiten 4 bis 15 (Zeile 16).

IX. Der nun geltende Anspruch 1 hat den folgenden Wortlaut:

1. A pharmaceutical preparation having Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) and comprising coagulation Factors II, VII, IX and X,
  - (1) which contains a FEIBA of at least 60 U/ml,
  - (2) which is essentially free of thrombin, i.e. it contains less than 1.5 U/ml thrombin activity,

- (3) which is essentially free of activated Factor X (Factor Xa),
- (4) the FEIBA/thrombin ratio of which is at least 50:1,
- (5) the FEIBA/Factor Xa ratio of which is at least 45:1, and
- (6) in which the ratios FEIBA:Factor II, FEIBA:Factor VII, FEIBA:Factor IX and FEIBA:Factor X are between 10:1 and 0.1:1,

said pharmaceutical preparation being obtainable by a process comprising the following steps:

- (a) contacting a human blood plasma fraction containing coagulation factors II, VII, IX and X with an anion exchanger to adsorb the coagulation factors on the anion exchanger,
- (b) selectively eluting the adsorbed coagulation factors from the anion exchanger with ammonium bicarbonate solution having a concentration of about 0.5-2.0M,
- (c) treating the eluate to remove ammonium bicarbonate by dialysis, diafiltration or lyophilization,
- (d) treating the eluate with free calcium ions in a concentration of about 0.0005-0.0008 mole per liter of solution for a period of about 4-48 hours at a temperature of about 0-30°C and a pH of about 6-9 to generate of FEIBA substance.
- (e) treating the eluate to stop the generation of a FEIBA substance by adding to the eluate a calcium-removing agent.

Der geltende (unabhängige) Anspruch 2 unterscheidet sich von diesem dadurch, daß die Maßnahmen (b) - (e) ersetzt sind durch die folgenden Verfahrensschritte:

- (a) washing the anion exchanger with an aqueous solution having an ionic strength less than about 0.3,
- (b) selectively eluting the adsorbed coagulation factors with an aqueous solution having an ionic strength of about 0.35-2.0 and
- (c) holding the eluate containing the soagulation factors at a temperature of about 0-30°C and a pH of about 6-9 for a period of 4-48 hours to generate a FEIBA substance.

### Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde entspricht den Artikeln 106 bis 108 und Regel 64 EPÜ; sie ist daher zulässig.
2. Die geltenden Ansprüche sind in formeller Hinsicht nicht zu beanstanden, da die vorgenommenen Änderungen eine im Rahmen der Artikel 123 (2) und (3) EPÜ zulässige Einschränkung des Patentbegehrens darstellen. Beide Ansprüche sind "product-by-process-Ansprüche", die einerseits eine Kombination von Produkt-Parametern gemäß den vormaligen Ansprüchen 1 bis 5 des Streitpatents beinhalten, und andererseits eine Kombination bestimmter Verfahrensmaßnahmen gemäß dem vormaligen Anspruch 8 bzw. Anspruch 9 des Streitpatents betreffen.

Da für FEIBA weder Herkunft noch Entstehung bekannt ist (siehe Seite 3, Zeilen 18 bis 24 des Streitpatents), hat die Kammer außerdem keinerlei Bedenken, die hier gewählte Anspruchsform unter Artikel 84 EPÜ zuzulassen, da die Kombination von Produkt-Parametern und Verfahrensmaßnahmen lediglich der unzweideutigen Kennzeichnung einer komplexen pharmazeutischen Präparation dient, deren exakte Zusammensetzung trotz Angabe bestimmter, nachprüfbarer Parameter

(insgesamt sechs) in den Ansprüchen, insbesondere in bezug auf den die eigentliche Wirkung erzeugenden Stoff (FEIBA) wissenschaftlich nicht aufgeklärt ist. Dies ist im Einklang mit der früheren Entscheidung T 150/82, "Anspruchskategorien/IFF", ABl. EPA 1984, 309, welche die Kennzeichnung durch das Herstellungsverfahren ausdrücklich solchen Fällen vorbehält, in denen das Erzeugnis durch seine Zusammensetzung, seine Struktur oder sonstige nachprüfbare Parameter nicht hinreichend definiert werden kann (vgl. insbesondere Punkt 9 und 10 der Entscheidungsgründe).

3. Der Gegenstand des Streitpatents betrifft eine pharmazeutische Zubereitung mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Umgehungsaktivität [Factor Eight-Inhibitor-Bypassing-Activity] oder kurz FEIB-Aktivität bzw. FEIBA.

- 4.1 Am nächsten kommender Stand der Technik ist Dokument (3), welches eine pharmazeutische Zubereitung mit einer FEIB-Aktivität und mit einem Gehalt an Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X beschreibt. Diese Zubereitung besitzt, wenn überhaupt, dann lediglich eine äußerst geringe Thrombin-Aktivität (z. B.  $\frac{1.4}{20} = 0,07$  bzw.  $\frac{1.0}{20} = 0,05$

Thrombin-Einheiten pro ml und ein Thrombin:FEIBA-Verhältnis von 0,003 bzw. 0,004). Die FEIBA der dort beschriebenen Zubereitungen beträgt  $\frac{470}{20} = 23.5$  bzw.  $\frac{280}{20} = 14$  Ein-

heiten/ml. Zur Herstellung einer akzeptablen pharmazeutischen Präparation wird FEIBA-haltiges Trockenprodukt in destilliertem Wasser aufgelöst bis zur Erhaltung einer FEIBA von 10 bis 50 Einheiten pro ml.

Der wesentliche Verfahrensschritt bei der Herstellung dieser bekannten Zubereitung besteht darin, daß menschliches Blutplasma in Abwesenheit von freien Calcium-Ionen

mit oberflächenaktiven anorganischen Substanzen wie Silikagel, Kaolin oder dgl. in Kontakt gebracht wird, um FEIBA zu erzeugen (siehe Anspruch 1; Spalte 2, Zeilen 12 bis 29 und Zeilen 48 ff.; Spalte 3, Zeilen 17 bis 19 und Zeilen 45 bis 63; Spalte 4, Zeilen 1 bis 3 und Zeilen 41 bis 48; Spalte 9, Zeilen 20 bis 35).

- 4.2 Entsprechend den glaubhaften Darlegungen der Beschwerdeführerin in der mündlichen Verhandlung vor der Kammer besteht bei der Behandlung von Hämophilie A-Patienten, die einen Inhibitor gegen Faktor VIII im Blut besitzen, ein Bedürfnis nach FEIBA-Präparationen mit einer höheren Aktivität wie bisher. Solche Zubereitungen konnten jedoch bislang nicht auf wiederholbare Weise gezielt bereitgestellt werden (siehe Punkt VI oben).

5. Gegenüber Dokument (3) besteht die Aufgabe im Streitpatent daher darin, in wiederholbarer Weise pharmazeutische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die eine höhere FEIBA besitzen als die bekannten Präparationen bei gleichzeitig niedrigem Gehalt an Thrombin und Faktor Xa.

Aufgrund der Angaben im Streitpatent, insbesondere der Beispiele, ist es glaubhaft, daß diese Aufgabe durch die in den geltenden Ansprüchen 1 und 2 beanspruchten Zubereitungen gelöst wird.

6. Wie aus den Ausführungen unter Punkt 4.1 oben ersichtlich, enthält Dokument (3) keinerlei Angaben aus denen hervorgeht, daß die dort beschriebenen Zubereitungen eine FEIBA von wenigstens 60 Einheiten pro ml enthalten können.

Ebensowenig kann Dokument (2) die Neuheit des beanspruchten Gegenstandes in Frage stellen, da auch die Beipacktexte zu FEIBA-Immuno-Packungen, die bereits erwähnte Obergrenze von 50 FEIBA-Einheiten pro ml klar

erkennen lassen. Diese leitet sich daraus ab, daß gemäß Anleitung trockene FEIBA-Immuno-Präparationen mit 250, 500 oder 1000 Einheiten mit jeweils 20 ml destilliertem Wasser aufzubereiten sind und die vorgeschriebene Dosierung somit 12.5, 25 oder 50 Einheiten pro ml beträgt. Die zusätzliche Angabe der produktionstechnisch bedingten, maximal möglichen Schwankungsbreite von 30 % ändert daran nichts, da dies lediglich besagt, daß statistisch gesehen mit einer Streuung der Werte zu rechnen ist, wobei rein theoretisch ein Höchstwert von 65 Einheiten/ml nicht ausgeschlossen werden kann, ohne daß, wie von der Beschwerdeführerin ausgeführt, die Erzielung eines solchen Wertes in der Praxis gezielt wiederholbar wäre (siehe Punkt VI oben). Dies steht nicht in Widerspruch zu der im Einspruchsverfahren vorgelegten eidesstattlichen Erklärung vom 28. Mai 1985, eingegangen am 4. Juni 1985, wonach die hergestellte Lösung aufgrund der produktionstechnisch bedingten Schwankungsbreite bis zu 65 Einheiten FEIBA pro ml enthält.

Da die Kammer keine Veranlassung hat, die Neuheit aus anderen Gründen anzuzweifeln, ist der Gegenstand der geltenden Ansprüche 1 und 2 daher neu.

7. Es verbleibt zu prüfen, ob angesichts der gestellten Aufgabe die nach Anspruch 1 bzw. Anspruch 2 beanspruchte pharmazeutische Zubereitung auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.
- 7.1 Ohne die bereits erwähnten zusätzlichen Ausführungen der Beschwerdeführerin in der mündlichen Verhandlung wäre aller Wahrscheinlichkeit nach die Kammer, in Übereinstimmung mit den in der angefochtenen Entscheidung angeführten Gründen, davon ausgegangen, daß das Merkmal "eine FEIBA von wenigstens 60 Einheiten pro ml" nichts Erfinderisches mit sich bringe. Aus diesen geht aber

hervor, daß bei den bekannten Präparationen eine Obergrenze von 50 FEIBA-Einheiten pro ml einzuhalten sei. Das in der angefochtenen Entscheidung angeführte Rechenbeispiel geht davon aus, daß man lediglich  $1/3$  des in Dokument (3) angegebenen Auflösungsvolumens zu verwenden brauche, um die dort erreichte FEIB-Aktivität von beispielsweise 23,5 Einheiten/ml auf den dreifachen Wert zu bringen, nämlich auf 70,5 Einheiten/ml. Hierbei ist aber offensichtlich außer Acht gelassen worden, daß in Dokument (3) ausdrücklich darauf hingewiesen wird, daß zur Herstellung einer akzeptablen pharmazeutischen Präparation das FEIBA-haltige Trockenprodukt aufgelöst wird bis zur Erhaltung einer FEIBA von 10 bis 50 Einheiten pro ml. Die FEIBA-Werte der beiden Ausführungsbeispiele betragen übrigens lediglich 23.5 bzw. 14 Einheiten/ml. Nach den nicht zu widerlegenden, bereits erwähnten glaubhaften Ausführungen der Beschwerdeführerin liegt der Grund für die Nichtüberschreitung der Obergrenze von 50 FEIBA-Einheiten/ml in der Löslichkeitsgrenze der in der Präparation enthaltenen Proteine (siehe Punkt VI oben).

Ausgehend von Dokument (3) konnte der Fachmann daher nur zur Einsicht gelangen, daß für die Therapie geeignete Zubereitungen mit einer FEIBA von über 50 Einheiten pro ml, jedenfalls nicht durch eine einfache Erhöhung der Konzentration der Trockensubstanz in der Auflösungsflüssigkeit hergestellt werden können, selbst wenn er aufgrund der weiteren Angaben in diesem Dokument hätte annehmen können, daß dadurch der Gehalt an Thrombin und Faktor Xa in der Zubereitung immer noch äußerst niedrig sein würde.

- 7.2 Im Hinblick auf die im geltenden Anspruch 1 angegebenen Verfahrensmaßnahmen hat die Beschwerdeführerin unter Berufung auf das in Dokument (3) beschriebene Verfahren ein Vorurteil gegen die Verwendung von freien Calcium-

Ionen geltend gemacht, da entsprechend den Angaben im Streitpatent die Entstehung von bedeutenden Mengen an Thrombin auf die wohlbekanntere Wirkung von Calcium-Ionen auf bestimmte Gerinnungsfaktoren zurückzuführen ist. Bei der Verwendung als Infusionen für Menschen ist das Vorhandensein von Thrombin daher in solchen Präparationen unerwünscht (siehe Seite 2, Zeilen 47 bis 51).

Dies führt umgehend zu Dokument (5), in welchem gemäß der von der Beschwerdeführerin unwidersprochenen Zusammenfassung in der angefochtenen Entscheidung, ein Konyne-Präparat von Cutter als Ausgangsmaterial verwendet wird, nämlich ein solches, wie es nach Dokument (4) unter Verwendung der erfindungsgemäßen Maßnahmen a), b) und c) hergestellt worden ist, wobei die dort beschriebene wissenschaftliche Untersuchung die Aktivierung des Prothrombinkomplexes in Gegenwart von Calcium (oder Thrombin) betrifft. Da die Kammer keinen Grund hat, die in bezug auf die Verfahrensschritte a), b) und c) gemachten Ausführungen anzuzweifeln, ist nur zu prüfen, ob die weiteren erfindungsgemäßen Maßnahmen d) und e) durch Dokument (5) nahegelegt werden, trotz der dort zwingend vorgeschriebenen Verwendung von Calcium (chlorid), ohne jedoch dabei die Aufgabe aus den Augen zu verlieren, die sich im vorliegenden Fall gestellt hat.

- 7.3 Auch wenn die Beschwerdeführerin nicht widersprochen hat, daß die in Dokument (5) beschriebene Bestimmung der APTT (d. h. "activated partial thromboplastin time") eines Faktor VIII-Inhibitor-plasmas der Bestimmung der FEIBA im Sinne des Streitpatents entspricht, enthält dieses Dokument jedoch keinerlei Angaben, aus denen sich auch nur andeutungsweise ableiten ließe, daß die dort vorgenommene Inkubation mit Calciumchlorid zu FEIBA-Werten führt, die höher als die bisher erreichbaren sind (d. h. die über 50 Einheiten pro ml betragen), geschweige denn unter

zusätzlicher Gewährleistung niedriger Thrombin und Faktor Xa Werte in der Präparation.

Selbst der Einwand der Einspruchsabteilung, das Konyne-Präparat enthalte von vorneherein ein Zitrat-Anticoagulans, so daß ein erheblicher Teil des zugesetzten Calciumchlorids durch Bindung an das Zitrat verbraucht werde, liefert nicht den Ansatz einer Erklärung dafür, warum der Fachmann annehmen konnte, daß gerade eine extrem niedrige und präzise Ca-Konzentration von 0,0005 - 0,0008 Mol/l [Verfahrensmerkmal (d)] zur Lösung der Aufgabe führen werde, wobei die Kammer nicht bestreitet, daß der letzte Absatz in der linken Spalte auf Seite 65 die Vermutung nahelegt, daß die in den Versuchsergebnissen erwähnten relativ hohen Calcium-Konzentrationen zur Überwindung der Komplexmittel wie Zitrat oder EDTA erforderlich sind. Diese Angaben aber zusammen mit der Tatsache, daß in Fig. 2 auf Seite 64 die Zunahme der Calcium-Konzentration in Schritten von jeweils 0,01 Mol erfolgt, zeigen jedoch, daß hier offensichtlich weder Interesse bestand zu wissen, wieviel freies Calcium in den untersuchten Präparationen vorlag, noch welche Auswirkungen dieses im zehntausendstel Mol-Bereich auf die APTT und andere Faktoren haben könnte.

Wie aus Fig. 2 (A-D) ersichtlich, erfolgt ab einer bestimmten Ca-Konzentration nicht nur eine Verkürzung der "APTT Correction", sondern in einer damit einhergehenden parallelen Entwicklung entsteht gleichzeitig freies Thrombin, wobei der Thrombin-Gehalt allerdings mit steigender Ca-Konzentration schnell sinkt und auf ein Minimum zusteuert, um danach erst wieder anzusteigen. Selbst wenn der Fachmann dies als zumindest teilweise Überwindung des von der Beschwerdeführerin geltend gemachten Vorurteils gegen die Verwendung von Calcium angesehen hätte, wäre ihm sicher nicht entgangen, daß bei

bestimmten (höheren) Ca-Konzentration in den beiden untersuchten Präparaten zumindest ein Restgehalt an freiem Thrombin erhalten bleibt, wobei dieser Punkt gleichzeitig eine Grenze für die Anreicherung an APTT korrigierendem Faktor festlegt, die nicht überschritten werden kann, ohne daß eine verstärkte Generierung von Thrombin in Gang gesetzt wird. Im unteren Konzentrationsbereich hingegen, selbst unter Berücksichtigung, daß möglicherweise ein Teil des Calciums durch Komplexmierungsmittel gebunden wird, ist mit einer eher geringen "APTT Correction" zu rechnen, welche im Fall von Konyne übrigens einhergeht mit hohen Thrombin-Werten.

Aus alledem ergibt sich aber, daß im vorliegenden Fall die Lösung der Aufgabe nicht durch eine Kombination der Dokumente (4) und (5) nahegelegt werden konnte.

- 7.4 Ebensowenig konnte eine Zusammenschau der Dokumente (4) und (5), die im geltenden Anspruch 2 angeführten Verfahrensmaßnahmen nahelegen. Auch wenn hier wieder die drei ersten Verfahrensschritte a) bis c) aus Dokument (4) bekannt sind, wie die Beschwerdeführerin unumwunden in ihrer Beschwerdebegründung zugegeben hat, zeigen die bisherigen Ausführungen jedoch, daß in Dokument (5) eine signifikante "APTT Correction" immer den Zusatz von Calcium voraussetzt und der Fachmann somit keinen Hinweis dafür haben konnte, daß die sich ihm gestellte Aufgabe dadurch gelöst werden kann, daß in völliger Abwesenheit von Calcium das aus den bekannten Verfahrensschritten a) bis c) gewonnene Eluat bei Temperaturen zwischen 0 bis 30°C, einen pH-Wert von etwa 6 bis 9 während einer Zeitdauer von 4 bis 48 Stunden inkubiert wird (Maßnahme (d)). Dies ist aber überraschend, da in Dokument (3) die Erzeugung von FEIBA zwar in Abwesenheit von Calcium-Ionen erfolgt, jedoch nicht ohne obligate Behandlung des Plasmas mit einer oberflächenaktiven anorganischen Substanz wie

Silikagel oder Kaolin, stattfinden kann (siehe Punkt 4.2 oben, letzter Absatz).

- 7.5 Der Gegenstand der geltenden Ansprüche 1 und 2 beruht daher auf einer erfinderischen Tätigkeit.
8. Während der mündlichen Verhandlung vom 24. November 1989, ist festgestellt worden, daß die von der Beschwerdeführerin überreichten Beschreibungsseiten 2, 2a, 2b und 3 nicht völlig übereinstimmen mit der nun geltenden Fassung der Ansprüche. Die Beschwerdeführerin hat sich daraufhin bereiterklärt, eine entsprechend überarbeitete Fassung dieses Teils der Beschreibung nachzureichen. Sie wird daher gebeten, die noch fehlenden Unterlagen innerhalb einer Frist von zwei Monaten, gerechnet ab Zustellung der vorliegenden Entscheidung, einzureichen.

#### Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Die Sache wird an die Einspruchsabteilung zurückverwiesen mit der Auflage, das europäische Patent mit den am 25. Oktober 1989 eingereichten Patentansprüchen 1 und 2 und einer anzupassenden Beschreibung aufrechtzuerhalten.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

M. Beer

P. Lançon