

**Entscheidung der Technischen
Beschwerdekammer 3.3.2
vom 14. Juni 2000
T 241/95 – 3.3.2
(Übersetzung)**

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: P. A. M. Lançon
Mitglieder: C. Germinario
R. E. Teschemacher

Anmelder: ELI LILLY AND COMPANY

**Stichwort: Serotoninrezeptor/ELI
LILLY**

Artikel: 54, 84 und 111 (1) EPÜ

**Schlagwort: "Hauptantrag: Deutlich-
keit der funktionellen Definition (ver-
neint)" – "Erster Hilfsantrag: Neuheit
(verneint); therapeutische Wirkung
bei Tieren bereits beschrieben" –
"Zweiter Hilfsantrag: bestimmte, von
der Prüfungsabteilung nicht geprüfte
Krankheiten – Zurückverweisung an
die erste Instanz"**

Leitsätze

*I. Die selektive Belegung eines Rezep-
tors als solche kann nicht als thera-
peutische Anwendung angesehen
werden; die Entdeckung, daß ein
Stoff selektiv an einen Rezeptor bin-
det, stellt zwar einen wichtigen Bei-
trag zum wissenschaftlichen Kennt-
nisstand dar, muß jedoch in Form
einer **definierten, tatsächlichen**
Behandlung eines pathologischen
Leidens zur praktischen Anwendung
kommen, um als technischer Beitrag
zum Stand der Technik und damit als
patentfähige Erfindung zu gelten
(s. Nr. 3.1.2 der Entscheidungs-
gründe).*

*II. Ist ein Anspruch auf eine weitere
therapeutische Anwendung eines
Arzneimittels gerichtet und ist das zu
behandelnde Leiden funktionell defi-
niert, z. B. als Leiden, das durch die
selektive Belegung eines bestimmten
Rezeptors gemildert oder dem
dadurch vorgebeugt werden kann, so
kann der Anspruch nur dann als deut-
lich gelten, wenn aus den Patent-
dokumenten oder dem allgemeinen
Fachwissen eine technische Lehre in
Form experimenteller Untersuchun-
gen oder sonstiger in Versuchen
überprüfbarer Kriterien zu entneh-
men ist, anhand deren der Fachmann
beurteilen kann, welche Leiden durch
die funktionelle Definition erfaßt wer-*

**Decision of Technical Board
of Appeal 3.3.2
dated 14 June 2000
T 241/95 – 3.3.2
(Language of the proceedings)**

Composition of the board:

Chairman: P. A. M. Lançon
Members: C. Germinario
R. E. Teschemacher

Applicant: ELI LILLY AND COMPANY

**Headword: Serotonin receptor/ELI
LILLY**

Article: 54, 84, 111(1) EPC

**Keyword: "Main request: clarity of
the functional definition (no)" –
"First auxiliary request: novelty (no) ;
therapeutic effect already described
in animals" – "Second auxiliary
request: specific diseases never con-
sidered by the examining division –
remittal to the department of first
instance"**

Headnote

*I. The selective occupation of a recep-
tor cannot be considered in itself as a
therapeutic application; the discovery
that a substance selectively binds a
receptor, even if representing an
important piece of scientific knowl-
edge, still needs to find a practical
application in the form of a **defined,
real** treatment of any pathological
condition in order to make a technical
contribution to the art and to be
considered as an invention eligible
for patent protection (see reasons,
point 3.1.2).*

*II. When a claim is directed to a
further therapeutic application of a
medicament and the condition to be
treated is defined in functional terms,
eg any condition susceptible of
being improved or prevented by
selective occupation of a specific
receptor, the claim can be regarded
as clear only if instructions, in the
form of experimental tests or any
testable criteria, are available from
the patent documents or from the
common general knowledge allowing
the skilled person to recognise which
conditions fall within the functional
definition and accordingly within
the scope of the claim (see reasons,
point 3.1.1) (following T 68/85,*

**Décision de la Chambre
de recours technique 3.3.2,
en date du 14 juin 2000
T 241/95 – 3.3.2
(Traduction)**

Composition de la Chambre :

Président : P. A. M. Lançon
Membres : C. Germinario
R. E. Teschemacher

**Demandeur : ELI LILLY AND
COMPANY**

**Référence : Récepteur de la séro-
tonine/ELI LILLY**

Article : 54, 84, 111(1) CBE

**Mot-clé : "Requête principale : clarté
de la définition fonctionnelle (non)" –
"Première requête subsidiaire : nou-
veauté (non) ; effet thérapeutique
déjà décrit chez les animaux" –
"Deuxième requête subsidiaire :
maladies précises n'ayant jamais été
prises en considération par la divi-
sion d'examen – renvoi à la première
instance"**

Sommaire

*I. L'occupation sélective d'un récep-
teur ne peut à elle seule être consi-
dérée comme une application théra-
peutique ; tant qu'elle n'a pas trouvé
d'application pratique sous la forme
d'un traitement **défini et réel** d'une
pathologie, la découverte selon
laquelle une substance se lie de
façon sélective à un récepteur, même
si elle constitue un apport important
sur le plan scientifique, ne constitue
pas une contribution d'ordre techni-
que par rapport à l'état de la techni-
que qui permet de considérer que
l'on a affaire à une invention pouvant
bénéficier d'une protection par brevet
(cf. point 3.1.2 des motifs).*

*II. Si une revendication porte sur une
autre application thérapeutique d'un
médicament et que la pathologie à
traiter est définie en termes fonction-
nels, p. ex. en tant que pathologie qui
peut être améliorée ou évitée grâce à
l'occupation sélective d'un récepteur
particulier, cette revendication ne
peut être jugée suffisamment claire
que si l'homme du métier est en
mesure de déterminer les patholo-
gies qui sont couvertes par la défi-
nition fonctionnelle et sont donc
comprises dans le champ de la
revendication, grâce aux indications
sous forme de tests expérimentaux
ou de critères pouvant être testés
qu'il peut trouver dans des docu-*

den und damit in den Schutzbereich des Anspruchs fallen (s. Nr. 3.1.1 der Entscheidungsgründe) (in Anlehnung an T 68/85, Synergistische Herbizide/CIBA-GEIGY, ABI. EPA 1987, 228).

Synergistic herbicides/ CIBA-GEIGY, OJ EPO 1987, 228).

ments de brevets ou en faisant appel à ses connaissances générales (cf. point 3.1.1 des motifs). (Décision en accord avec la décision T 68/85, Herbicides à effet synergique/CIBA-GEIGY, JO OEB 1987, 228).

Sachverhalt und Anträge

I. Die europäische Patentanmeldung Nr. 91 302 599.5 (Veröffentlichungsnr. 0 449 562) wurde von der Prüfungsabteilung gemäß Artikel 97 (1) EPÜ aufgrund mangelnder Deutlichkeit und fehlender erfinderischer Tätigkeit des Gegenstands von Anspruch 1 zurückgewiesen. Der Entscheidung lag ein einziger mit Schreiben vom 4. August 1994 eingereichter Anspruch 1 zugrunde, der wie folgt lautete:

“Verwendung von (R)-Fluoxetin, das im wesentlichen frei von (S)-Fluoxetin ist, oder eines seiner pharmazeutisch brauchbaren Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Säugers, der an einem Leiden erkrankt ist oder für ein solches anfällig ist, das durch selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert oder dem dadurch vorgebeugt werden kann.”

II. Das Prüfungsverfahren stützte sich unter anderem auf folgende Druckschriften:

(1) Journal of Medical Chemistry, Bd. 31, Nr. 7, 1998, S. 1412 – 1417 (D. W. Robertson et al.);

(3) Psychopharmacology, Bd. 99, 1989, S. 196 – 201 (J. C. Neill et al.)

Im europäischen Recherchenbericht wurde darüber hinaus eine weitere Druckschrift aufgeführt, die zwar nicht zum Stand der Technik gehört, aber zum Verständnis der Erfindung beiträgt:

(4) Neuropsychopharmacology, Bd. 5, Nr. 1, August 1991, S. 43 – 47 (D. T. Wong, P. G. Threlkeld, D. W. Robertson).

III. Die Prüfungsabteilung war der Meinung, daß der fragliche Anspruch 1 nicht deutlich sei, da der Gegenstand, für den Patentschutz beantragt wurde, durch eine funktionelle Definition beschrieben sei, die Anmeldung aber für den Fachmann nicht die erforderliche Lehre enthalte, anhand derer er einschätzen könne, welche Gegenstände eigentlich unter diese Definition fallen. Zwar werde der Schutzbereich des Anspruchs nicht auf die in der Beschreibung offenbarten konkreten Beispiele für “Leiden” beschränkt, doch lasse sich aus der

Summary of facts and submissions

I. European patent application No. 91 302 599.5 (publication No. 0 449 562) was refused by the examining division under Article 97(1) EPC on the grounds of lack of clarity and lack of inventive step of the subject-matter of claim 1. The decision was taken on the basis of a single claim 1 filed with a letter dated 4 August 1994 and reading as follows:

“The use of (R)-fluoxetine, that is (R)-fluoxetine substantially free of (S)-fluoxetine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for treating a mammal suffering from or susceptible to a condition which can be improved or prevented by selective occupation of the 5-HT_{1C} receptor.”

II. The following documents were considered inter alia during the examination proceedings:

(1) Journal of Medical Chemistry, Vol. 31, No. 7, 1998, pages 1412–1417 (D. W. Robertson et al.);

(3) Psychopharmacology, Vol. 99, 1989, pages 196–201 (J. C. Neill et al.);

A further document, not belonging to the state of the art, was also cited in the European search report as being a document useful for understanding the invention:

(4) Neuropsychopharmacology, Vol. 5, No. 1, August 1991, pages 43–47 (D. T. Wong, P. G. Threlkeld, D. W. Robertson).

III. The examining division held that claim 1 under consideration was unclear because it characterised the matter for which protection was sought by way of a functional definition, but the application did not provide the skilled person with the necessary teaching for assessing what subject-matter was actually comprised in this definition. In fact, although the scope of the claim was not limited to the specific examples of “conditions” disclosed in the description, no test or other indication could be derived from the

Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 91 302 599.5 (n° de publication 0 449 562) a été rejetée par la division d'examen sur le fondement de l'article 97(1) CBE, pour défaut de clarté et absence d'activité inventive par rapport à l'objet de la revendication 1. Cette décision de rejet avait été prise sur la base d'une seule revendication, la revendication 1 déposée par lettre en date du 4 août 1994, qui s'énonçait comme suit :

“Utilisation de la R-fluoxétine, à savoir la R-fluoxétine pratiquement exempte de S-fluoxétine, ou d'un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de ladite substance, pour préparer un médicament destiné au traitement de mammifères souffrant ou susceptibles de souffrir d'une pathologie pouvant être améliorée ou évitée grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}”.

II. Au cours de l'examen, il a été tenu compte, entre autres, des documents suivants :

(1) Journal of Medical Chemistry, Vol. 31, N° 7, 1988, pages 1412–1417 (D. W. Robertson et al.);

(3) Psychopharmacology, Vol. 99, 1989, pages 196–201 (J. C. Neill et al.);

Un autre document ne faisant pas partie de l'état de la technique avait également été cité dans le rapport de recherche européenne comme étant utile pour la compréhension de l'invention :

(4) Neuropsychopharmacology, Vol. 5, N° 1, août 1991, pages 43 à 47 (D. T. Wong, P. G. Threlkeld, D. W. Robertson).

III. La division d'examen a estimé que la revendication 1 en cause manquait de clarté car en dépit de la définition fonctionnelle utilisée dans cette revendication pour caractériser l'objet pour lequel la protection était demandée, la demande ne fournissait pas à l'homme du métier les indications dont il avait besoin pour pouvoir déterminer ce que recouvrait en réalité cette définition. En fait, bien que la portée de la revendication ne fût pas limitée aux exemples spécifiques de “pathologies” divulgués dans la description, l'homme du

strittigen Anmeldung oder dem allgemeinen Fachwissen weder ein Versuch noch eine sonstige Indikation ableiten, der bzw. die es gestatten würde, alle übrigen Leiden zu bestimmen, die durch die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert werden können oder denen dadurch vorgebeugt werden kann und die damit in den Schutzbereich des Anspruchs fallen.

Aus diesem Grund erfülle der Anspruch nicht die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ.

Ferner vertrat die Prüfungsabteilung die Auffassung, daß der beanspruchte Gegenstand nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

Ihrer Ansicht nach werde bereits in der Druckschrift (1) auf die Verwendung von Fluoxetin in racemischer Form zur Behandlung von Leiden, die auch in der strittigen Anmeldung aufgeführt sind, eingegangen. Die Verwendung des (R)-Isomers von Fluoxetin zur Behandlung ähnlicher Leiden sei daher naheliegend. Ebenso wenig könne die offenbarte Spezifität des (R)-Isomers für den 5-HT_{1C}-Rezeptor dem beanspruchten Gegenstand erfinderischen Charakter verleihen, da diese Eigenschaft nach Meinung der Prüfungsabteilung bereits aus der Lehre der Druckschrift (3) hervorgehe.

IV. Die Beschwerdeführerin legte Beschwerde gegen diese Entscheidung ein und reichte am 24. Februar 1995 einen Hauptantrag mit 4 Ansprüchen, darunter der von der Prüfungsabteilung bereits behandelte Anspruch 1, und weitere Hilfsanträge ein.

V. Mit einem am 14. Juni 1999 ergangenen Bescheid führte die Kammer das folgende neue Dokument des Stands der Technik in das Verfahren ein:

(5) *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, Bd. 1, Nr. 3, Sommer 1989, S. 253 – 262
(S. J. Peroutka et al.)

VI. In Beantwortung des amtlichen Bescheids legte die Beschwerdeführerin zusätzliche Druckschriften und Versuchsergebnisse vor, insbesondere zu Untersuchungen, die zum einen die unterschiedliche Spezifität des Racemats, des (R)-Isomers und des (S)-Isomers von Fluoxetin für den 5-HT_{1C}-Rezeptor und zum anderen die

application in suit or the common general knowledge to recognise all other conditions improved or prevented by the selective occupation of the 5-HT_{1C} receptor and, accordingly, comprised in the scope of the claim.

For this reason the claim was not considered to meet the requirements of Article 84 EPC.

In addition, the examining division also held that the claimed subject-matter did not involve an inventive step.

In the examining division's opinion, document (1) already suggested the use of fluoxetine in racemic form in the treatment of conditions also cited in the application in suit. Therefore the use of the (R)-isomer of fluoxetine for the treatment of similar conditions was regarded as obvious. Nor could the disclosed specificity of the (R)-isomer for the 5-HT_{1C} receptor endow the claimed subject-matter with an inventive step, since, according to the examining division, this property was derivable from the teaching of document (3).

IV. The appellant lodged an appeal against this decision and filed as main request a set of 4 claims having the same claim 1 as that considered by the examining division and further auxiliary requests on 24 February 1995.

V. With a communication issued on 14 June 1999, the following new prior-art document was introduced by the Board into the proceedings:

(5) *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, Vol. 1, No. 3, summer 1989, pages 253–262
(S. J. Peroutka et al.)

VI. In reply to the official communication, the appellant produced additional documents and experimental results, namely tests showing the different specificity of fluoxetine racemate, (R)-isomer and (S)-isomer on the 5-HT_{1C} receptor, and tests showing the pharmacological effect on animal models of (R)-fluoxetine in

métier ne pouvait trouver dans la demande attaquée ni découvrir grâce à ses connaissances générales des tests ou autres indications lui permettant de déterminer toutes les autres pathologies qui peuvent être améliorées ou évitées grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C} et qui sont par conséquent couvertes par la revendication.

La division d'examen avait conclu par conséquent que la revendication ne satisfaisait pas aux conditions requises par l'article 84 CBE.

En outre, elle avait estimé que l'objet revendiqué n'impliquait pas d'activité inventive.

Selon la division d'examen, le document (1) suggérait déjà l'utilisation de la fluoxétine sous forme racémique dans le traitement de pathologies également citées dans la demande en litige, si bien que l'utilisation de l'isomère R de la fluoxétine pour le traitement de ces pathologies devait être considérée comme évidente. De même, telle qu'elle avait été divulguée, la sélectivité de l'isomère R pour le récepteur 5-HT_{1C} ne constituait pas une preuve de l'activité inventive impliquée par l'objet revendiqué puisque, toujours d'après la division d'examen, cette propriété pouvait être déduite de l'enseignement du document (3).

IV. Le demandeur a formé un recours contre cette décision et déposé, le 24 février 1995, à titre de requête principale, un jeu de quatre revendications dans lequel la revendication 1 était la même que celle qui avait été examinée par la division d'examen, ainsi que d'autres requêtes présentées à titre subsidiaire.

V. Par notification en date du 14 juin 1999, la Chambre a annoncé qu'elle avait décidé de prendre en compte dans la procédure un nouveau document appartenant à l'état de la technique, à savoir :

(5) *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, Vol. 1, N° 3, summer 1989, pages 253–262
(S. J. Peroutka et al.)

VI. En réponse à cette notification de l'Office, le requérant a produit d'autres documents et résultats d'expériences, à savoir des tests montrant que la sélectivité manifestée pour le récepteur 5-HT_{1C} par le racémate de la fluoxétine différait de celle manifestée par les isomères R et S, ainsi que des tests montrant l'effet

pharmakologische Wirkung von (R)-Fluoxetin bei Migräne, obsessiv-kompulsiven Störungen (OCD = obsessive-compulsive disorder) und Schmerz im Tiermodell belegen.

VII. In der mündlichen Verhandlung, die am 14. Juni 2000 stattfand, hielt die Beschwerdeführerin den Hauptantrag unverändert aufrecht, legte aber einen neuen ersten, zweiten, dritten und vierten Hilfsantrag vor.

Anspruch 1 des Hauptantrags stimmt mit dem Anspruch überein, um den es in der angefochtenen Entscheidung ging. Die beiden Ansprüche 1 des ersten und zweiten Hilfsantrags lauten wie folgt:

Erster Hilfsantrag:

"Verwendung von (R)-Fluoxetin, das im wesentlichen frei von (S)-Fluoxetin ist, oder eines seiner pharmazeutisch brauchbaren Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Säugers, der an Fettsucht, Bulimie, Alkoholismus, Schmerz, Schlafapnoe, obsessiv-kompulsiven Störungen, Mißbrauch oder Migräne leidet oder dafür anfällig ist."

Zweiter Hilfsantrag:

"Verwendung von (R)-Fluoxetin, das im wesentlichen frei von (S)-Fluoxetin ist, oder eines seiner pharmazeutisch brauchbaren Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Säugers, der an Schlafapnoe, Mißbrauch oder Migräne leidet oder dafür anfällig ist."

Die jeweiligen Ansprüche 1 des dritten und vierten Hilfsantrags bezogen sich auf Schlafapnoe bzw. Migräne.

VIII. Die Beschwerdeführerin machte in ihren Schreiben und in der mündlichen Verhandlung geltend, daß die Erfindung auf der Entdeckung beruhe, daß das (R)-Isomer von Fluoxetin eine unerwartet hohe Selektivität für den 5-HT_{1C}-Rezeptor aufweise. Diese Eigenschaft biete den Vorteil, daß (R)-Fluoxetin bei entsprechender Dosierung aufgrund der unspezifischen Bindung an andere Rezeptoren potentiell nebenwirkungsfrei sei.

Hinsichtlich des von der Prüfungsabteilung erhobenen Einwands, daß der Fachmann nur mit unzumutbarem

migraine, obsessive compulsive disorder (OCD) and pain.

VII. At the oral proceedings, which were held on 14 June 2000, the appellant maintained an unchanged main request, but filed new first, second, third and fourth auxiliary requests.

Claim 1 of the main request is the same as that considered in the decision under appeal. The two claims 1 according to the first and second auxiliary requests read as follows:

First auxiliary request

"The use of (R)-fluoxetine, that is (R)-fluoxetine substantially free of (S)-fluoxetine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for treating a mammal suffering from or susceptible to obesity, bulimia, alcoholism, pain, sleep apnea, obsessive-compulsive disorders, substance abuse or migraine."

Second auxiliary request

"The use of (R)-fluoxetine, that is (R)-fluoxetine substantially free of (S)-fluoxetine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for treating a mammal suffering from or susceptible to sleep apnea, substance abuse or migraine".

Claims 1 of the third and fourth auxiliary requests related to sleep apnea and to migraine respectively.

VIII. The appellant argued in writing and during the oral proceedings that the invention was based on the discovery that the (R)-isomer of fluoxetine showed an unexpectedly high selectivity for the 5-HT_{1C} receptor. This property offered the advantage that, at a given dosage level, (R)-fluoxetine was potentially free of side effects due to unspecific binding at other receptors.

With regard to the objection raised by the examining division that there was an undue burden in identifying

pharmacologique produit par la fluoxétine R sur des modèles animaux atteints de migraines, de troubles obsessionnels ou de douleurs.

VII. Lors de la procédure orale qui s'est tenue le 14 juin 2000, le requérant a maintenu telle quelle sa requête principale, mais a déposé un nouveau texte de sa première, deuxième, troisième et quatrième requêtes subsidiaires.

La revendication 1 selon la requête principale est identique à celle qui avait été examinée dans la décision attaquée. Les deux revendications 1 selon la première et selon la deuxième requêtes subsidiaires s'énoncent comme suit :

Première requête subsidiaire :

"Utilisation de la R-fluoxétine, à savoir la R-fluoxétine pratiquement exempte de S-fluoxétine, ou d'un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de ladite substance, pour préparer un médicament destiné au traitement de mammifères souffrant ou susceptibles de souffrir d'une des pathologies suivantes : obésité, boulimie, alcoolisme, douleur, apnée du sommeil, troubles obsessionnels, toxicomanie ou migraine".

Deuxième requête subsidiaire :

"Utilisation de la R-fluoxétine, à savoir la R-fluoxétine pratiquement exempte de S-fluoxétine, ou d'un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de ladite substance, pour préparer un médicament destiné au traitement de mammifères souffrant ou susceptibles de souffrir d'apnée du sommeil, de toxicomanie ou de migraine".

Les revendications 1 selon la troisième et la quatrième requêtes subsidiaires portent respectivement sur l'apnée du sommeil et sur la migraine.

VIII. Le requérant a fait valoir, par écrit et pendant la procédure orale, que l'invention reposait sur la découverte selon laquelle l'isomère R de la fluoxétine manifeste une sélectivité étonnamment élevée pour le récepteur 5-HT_{1C}, ce qui a pour avantage que, à dose égale, la R-fluoxétine ne devrait produire aucun des effets secondaires que provoque une liaison non sélective à d'autres récepteurs.

En ce qui concerne la critique émise par la division d'examen, qui avait objecté que l'identification de toutes

Aufwand alle unter Anspruch 1 (geltender Hauptantrag) fallenden Leiden bestimmen könne, brachte die Beschwerdeführerin vor, daß allein die selektive Bindung an den 5-HT_{1C}-Rezeptor bereits darauf hindeute, daß es sich um Leiden im Zusammenhang mit Funktionsstörungen des Zentralnervensystems (ZNS) handle, und zahlreiche Tiermodelle zur Verfügung ständen, um den Verlauf solcher Störungen zu beurteilen. Zum anderen enthalte die Beschreibung eine Liste solcher Leiden; diese müsse nicht erschöpfend sein, sondern lediglich Hinweise enthalten.

Die Wirksamkeit von (R)-Fluoxetin bei der Behandlung von Migräne, Schmerz und obsessiv-kompulsiven Störungen werde ferner durch die in Anlage Z dargestellten experimentellen Untersuchungen belegt. Während der Erörterung dieser Untersuchungen räumte die Beschwerdeführerin allerdings ein, daß es keine schlüssigen Beweise oder Demonstrationmöglichkeiten dafür gebe, daß die beobachtete therapeutische Wirkung tatsächlich auf die spezifische Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors zurückzuführen sei und nicht auf die damit einhergehende Hemmung der Serotoninaufnahme an den Synapsen, auf der die eigentliche pharmakologische Wirkung von Fluoxetin überwiegend beruhe.

IX. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der Entscheidung der Prüfungsabteilung und die Erteilung des Patents auf der Grundlage des Hauptantrags oder hilfsweise auf der Grundlage eines der vier in der mündlichen Verhandlung vorgelegten Hilfsanträge.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.
2. Artikel 123 (2) EPÜ

In allen Anträgen heißt es in Anspruch 1: "(R)-Fluoxetin, das im wesentlichen frei von (S)-Fluoxetin ist". In der ursprünglich eingereichten Fassung der Anmeldung war diese Formulierung noch nicht enthalten. Aus der ursprünglichen Beschreibung läßt sich sofort ersehen, daß die Erfindung ausschließlich auf die Verwendung des (R)-Isomers gerichtet ist, das auf Seite 1, dritter und vierter Absatz als die erfindungsgemäße Form der ebenfalls bekannten racemischen Form gegenübergestellt wird. In der Beschreibung werden ferner mehrere bekannte Standardmethoden für die Auflösung des Racemats in (R)- und (S)-Isomere bzw. für die Aufbereitung

all the conditions embraced by claim 1 (present main request), the appellant argued that the selective binding to the 5-HT_{1C} receptor already in itself pointed to conditions in relation to CNS disorders and that many animal models were available for assessing the development of such disorders. On the other hand, a list of such conditions was given in the description which did not need to be exhaustive but simply indicative.

Moreover, the efficacy of (R)-fluoxetine in treating migraine, pain and OCD was shown with the experimental tests produced in Annex Z. However, during the discussion of these tests, the appellant admitted that there was no conclusive evidence or demonstration showing that the observed therapeutic effects were due to the specific 5-HT_{1C} receptor occupation rather than to the concomitant inhibition of the serotonin synaptic uptake, which was indeed the predominant fluoxetine pharmacological effect.

IX. The appellant requested that the decision of the examining division be set aside and the patent be granted on the basis of the main request; alternatively on the basis of one of the four auxiliary requests, all as submitted during the oral proceedings.

Reasons for the decision

1. The appeal is admissible.
2. Article 123(2) EPC

Claim 1 according to all the requests includes the passage "that is (R)-fluoxetine substantially free of (S)-fluoxetine" which was not present in the text of the filed application. From a reading of the original description, it is immediately understood that the invention is directed to the use of the sole (R)-isomer, which is cited in the third and fourth paragraphs of page 1 as the form according to the invention as opposed to the known racemic form. The description also cites several known standard methods for resolving the racemate into the (R) and (S) isomers and for preparing the pure (R)-form (see lines 12 to 24 on page 3). Therefore, the Board can conclude that the

les pathologies couvertes par la revendication 1 (requête principale actuelle) exigerait un effort déraisonnable de la part de l'homme du métier, le requérant a rétorqué que la liaison sélective au récepteur 5-HT_{1C} conduit déjà en soi à envisager des pathologies associées aux troubles du système nerveux central et qu'il existe de nombreux modèles animaux pour l'étude de l'évolution de ces troubles. D'autre part, l'on trouve dans la description une liste de ces pathologies, liste qui n'a qu'une valeur indicative et qui ne doit pas nécessairement être exhaustive.

En outre, l'efficacité de la R-fluoxétine dans le traitement de la migraine, de la douleur et des troubles obsessionnels a été démontrée par les tests expérimentaux dont le compte rendu figure à l'annexe Z. Toutefois, au cours de la discussion de ces tests, le requérant a admis qu'il n'était pas possible de prouver de manière concluante ni de démontrer que les effets thérapeutiques observés étaient dus à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C} plutôt qu'à l'inhibition concomitante de la fixation synaptique de la sérotonine, laquelle constitue effectivement le principal effet pharmacologique de la fluoxétine.

IX. Le requérant a demandé que la décision de la division d'examen soit annulée et que le brevet soit délivré sur la base de la requête principale ou, à défaut, de l'une des quatre requêtes subsidiaires, telles qu'elles ont été présentées lors de la procédure orale.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. Article 123(2) CBE

Dans toutes les requêtes, la revendication 1 comprend le passage suivant : "à savoir de la R-fluoxétine pratiquement exempte de S-fluoxétine", précision qui ne figurait pas dans le texte de la demande telle que déposée. Toutefois, en lisant la description initiale, on comprend immédiatement que l'invention porte sur l'utilisation du seul isomère R, dont il est dit aux troisième et quatrième paragraphes de la page 1 qu'il correspond à la forme sous laquelle se présente la fluoxétine selon l'invention, par opposition à la forme racémique connue. La description mentionne également plusieurs méthodes classiques pour la résolution du racémate en ses deux isomères R et S, et

reinen (R)-Fluoxetins genannt (Seite 3, Zeilen 12 – 24). Die Kammer gelangt daher zu dem Schluß, daß die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung die Verwendung von (S)-Isomer-freiem (R)-Fluoxetin bereits implizit offenbarte.

Mit Bezug auf die Streichung der Passage: "Leiden ..., das durch selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert oder dem dadurch vorgebeugt werden kann" im Wortlaut des Anspruchs 1 aller Hilfsanträge stellt die Kammer fest, daß dieses Merkmal des ursprünglich beanspruchten Gegenstands durch die Nennung bestimmter Leiden ersetzt wurde, die in der ursprünglichen Fassung der Anmeldung als Beispiele für ein solches "Leiden" aufgeführt waren. Da die Kammer keine Handhabe und keinen Grund hat, die Stichhaltigkeit der in der Beschreibung enthaltenen Aussage zu widerlegen, daß diese bestimmten Leiden durch die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert werden oder ihnen dadurch vorgebeugt wird, geht diese Änderung ihrer Auffassung nach nicht über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinaus.

Die Kammer ist daher der Auffassung, daß die geänderten Ansprüche aller Anträge den Erfordernissen des Artikels 123 (2) EPÜ entsprechen.

3. Hauptantrag

3.1 Artikel 84 EPÜ

3.1.1 Anspruch 1 definiert die mit (R)-Fluoxetin zu behandelnde Krankheit oder gesundheitliche Störung als ein Leiden, das durch die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert oder dem dadurch vorgebeugt werden kann. Eine funktionelle Definition der zu behandelnden Leiden ist zulässig, solange der Anspruch nach wie vor die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ erfüllt. Gemäß der von der Beschwerdeführerin angeführten Entscheidung T 68/85 (ABl. EPA 1987, 228) gehört es zu der erforderlichen Deutlichkeit, daß der Fachmann die Aussage des Anspruchs nicht nur verstehen, sondern auch in die Praxis umsetzen kann (s. T 68/85, Nr. 8.4.3 der Entscheidungsgründe). Mit anderen Worten, das funktionelle Merkmal muß durch technische Anweisungen verdeutlicht werden, die ausreichend klar sind, um dem Fachmann die Nacharbeitung zu ermöglichen. Diese Umsetzung der Erfindung in die Praxis beinhaltet, daß die Anmeldung

application as filed implicitly disclosed the use of the (R)-fluoxetine free of the (S)-isomer.

As regards the deletion of the passage "a condition which can be improved or prevented by selective occupation of the 5HT_{1C} receptor", from the text of claim 1 according to all the auxiliary requests the Board notes that this feature of the originally claimed subject-matter has been replaced by specific diseases cited in the original application as examples of such a "condition". Since the Board has no means or reason to confute the validity of the statement in the description that these specific conditions are improved or prevented by the selective occupation of the 5HT_{1C} receptor, the amendment is held not to extend the content of the application as filed.

Therefore, the Board considers that the amended claims according to all the requests comply with the requirements of Article 123(2) EPC.

3. Main request

3.1 Article 84 EPC

3.1.1 Claim 1 defines the disease or disorder to be treated with (R)-fluoxetine as a condition which is capable of being improved or prevented by selective occupation of the 5-HT_{1C} receptor. The functional terms used to define the condition to be treated are acceptable as long as the claim still meets the requirements of Article 84 EPC. According to decision T 68/85 (OJ EPO 1987, 228), cited by the appellant, the requirement of clarity demands not only that the skilled person be able to understand the wording of the claim but also that he be able to implement it (see T 68/85, point 8.4.3). In other words, the functional feature must be accompanied by instructions which are sufficiently clear for the expert to reduce them to practice. This implementation of the invention implies that means must be available to the skilled person, either from the patent application or from the common general knowledge at the relevant date of the application,

pour l'obtention de la forme R pure (cf. page 3, lignes 12 à 24). Par conséquent, la Chambre peut conclure que la demande telle que déposée divulguait implicitement l'utilisation de la R-fluoxétine ne comportant pas l'isomère S.

En ce qui concerne la suppression dans la revendication 1 selon chacune des requêtes subsidiaires du passage "une pathologie pouvant être améliorée ou évitée grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}", la Chambre a noté que cette caractéristique de l'objet revendiqué initialement a été remplacée par une énumération de maladies précises qui dans la demande initiale étaient citées comme exemples de ladite "pathologie". La Chambre n'étant pas en mesure et n'ayant aucune raison de réfuter les affirmations du demandeur qui avait déclaré dans la description que ces pathologies précises sont améliorées ou évitées grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}, elle considère que la modification apportée n'a pas pour effet d'étendre le contenu de la demande telle que déposée.

Par conséquent, elle estime que les revendications modifiées selon chacune des requêtes satisfont aux conditions requises à l'article 123(2) CBE.

3. Requête principale

3.1 Article 84 CBE

3.1.1 La revendication 1 définit la maladie ou le trouble à traiter par la R-fluoxétine comme étant une pathologie susceptible d'être améliorée ou évitée grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}. Les termes fonctionnels utilisés pour définir la pathologie à traiter peuvent être acceptés dans la mesure où la revendication continue de satisfaire aux conditions requises à l'article 84 CBE. D'après la décision T 68/85 (JO OEB 1987, 228) citée par le requérant, pour qu'une revendication puisse être considérée comme claire, il faut non seulement que l'homme du métier puisse en comprendre le contenu, mais encore qu'il puisse le mettre en pratique (cf. T 68/85, point 8.4.3). Autrement dit, la caractéristique fonctionnelle doit s'accompagner d'un enseignement technique suffisamment clair pour que l'homme du métier puisse le mettre en oeuvre. Cette mise en oeuvre de l'invention suppose que l'homme du métier soit en mesure,

oder das allgemeine Fachwissen zum Zeitpunkt der Anmeldung es dem Fachmann ermöglichen müssen, die technische Wirkung der funktionalen Definition zu erkennen und zu beurteilen.

Wenn der wie üblich formulierte Anspruch auf eine weitere therapeutische Anwendung eines Arzneimittels gerichtet und das zu behandelnde Leiden (wie im vorliegenden Anspruch) funktionell definiert ist, müssen dem Fachmann Hinweise in Form experimenteller Untersuchungen oder sonstiger in Versuchen überprüfbarer Kriterien gegeben werden, anhand deren er erkennen kann, welche Leiden durch die funktionelle Definition erfaßt werden und ob die therapeutische Indikation, die den Kern der Erfindung darstellt, in den Schutzbereich des Anspruchs fällt.

3.1.2 Im vorliegenden Fall stützt sich die Erfindung auf die Entdeckung, daß das (R)-Isomer von Fluoxetin eine hohe Spezifität für den Serotonin-5-HT_{1C}-Rezeptor aufweist. Die beanspruchte therapeutische Indikation des (R)-Fluoxetins besteht demnach in der Behandlung jedes Leidens, das durch die selektive Belegung ebendieses Rezeptors gemildert oder dem dadurch vorgebeugt werden kann. Die Kammer möchte hervorheben, daß die "selektive Belegung" eines Rezeptors zwar unbestreitbar eine pharmakologische Wirkung ist, für sich genommen aber nicht als therapeutische Anwendung angesehen werden kann. Die der Erfindung zugrunde liegende Entdeckung – auch wenn sie einen wichtigen Beitrag zum wissenschaftlichen Kenntnisstand darstellt – muß in Form einer **definierten, tatsächlichen** Behandlung eines pathologischen Leidens zur praktischen Anwendung kommen, um als technischer Beitrag zum Stand der Technik und damit als patentfähige Erfindung zu gelten.

Aus ebendiesem Grund sind in der Beschreibung Beispiele solcher Leiden aufgelistet, nämlich Fettsucht, Bulimie, Alkoholismus, Schmerz, Schlafapnoe, obsessiv-kompulsive Störungen, Mißbrauch von Substanzen und Migräne, die dank der vorliegenden Erfindung behandelt werden könnten.

Da der beanspruchte Gegenstand funktionell definiert ist, beschränkt sich der Schutzbereich von Anspruch 1 jedoch nicht auf die Behandlung

to recognise and evaluate the technical effect of the functional definition.

When the claim is directed, according to the usual wording, to a further therapeutic application of a medication and the condition to be treated is defined in functional terms, such as those in the claim under consideration, the skilled person must be given instructions, in the form of experimental tests or any testable criteria, allowing him to recognise which conditions fall within the functional definition and accordingly whether or not the therapeutic indication representing the heart of the invention falls within the scope of the claim.

3.1.2 In the present case, the invention is based on the discovery that the (R)-isomer of fluoxetine shows a high specificity for the serotonin 5-HT_{1C} receptor. Accordingly, the claimed therapeutic indication of (R)-fluoxetine is the treatment of any condition susceptible of being improved or prevented by selective occupation of this specific receptor. The Board wishes to stress that the "selective occupation" of a receptor, although being indisputably a pharmacological effect, cannot in itself be considered a therapeutic application. The discovery on which the invention is based, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a **defined, real** treatment of any pathological condition in order to make a technical contribution to the art and be considered an invention eligible for patent protection.

Specifically for this purpose, the description cites a list of examples of such conditions, namely obesity, bulimia, alcoholism, pain, sleep apnea, obsessive-compulsive disorders, substance abuse and migraine, intended to be treated according to the present invention.

Yet, due to the functional definition of the claimed subject-matter, the scope of claim 1 is not limited to the treatment of said specified conditions but,

en lisant la demande de brevet, ou en faisant appel aux connaissances générales de l'homme du métier à la date du dépôt de la demande, de reconnaître et d'évaluer l'effet technique obtenu selon la définition fonctionnelle.

Lorsque la revendication porte, à en juger par le libellé classique qui a été adopté, sur une indication thérapeutique supplémentaire d'un médicament et que la pathologie à traiter est définie en termes fonctionnels, comme c'est le cas dans la revendication en cause, l'homme du métier doit trouver dans la demande un enseignement technique, se présentant sous la forme de résultats d'expériences ou de critères pouvant être testés, qui lui permettra de déterminer les pathologies relevant de cette définition fonctionnelle, et de savoir par conséquent si l'indication thérapeutique qui est au centre de l'invention est ou non couverte par la revendication.

3.1.2 Dans la présente espèce, l'invention repose sur la découverte selon laquelle l'isomère R de la fluoxétine fait preuve d'une sélectivité élevée pour le récepteur 5-HT_{1C} de la sérotonine, si bien que l'indication thérapeutique revendiquée pour la R-fluoxétine est le traitement de n'importe quelle pathologie susceptible d'être améliorée ou évitée par "l'occupation sélective" de ce récepteur bien précis. La Chambre tient à souligner que "l'occupation sélective" d'un récepteur constitue indubitablement un effet pharmacologique, mais qu'elle ne peut à elle seule être considérée comme une application thérapeutique. La découverte sur laquelle repose l'invention constitue, certes, un apport important sur le plan scientifique, mais elle n'en nécessite pas moins l'existence d'une application pratique, sous la forme d'un traitement **défini, réel** d'une pathologie quelconque, pour qu'il puisse être considéré qu'elle apporte une contribution d'ordre technique par rapport à l'état de la technique et qu'il s'agit d'une invention pouvant bénéficier d'une protection par brevet.

A cet effet justement, la description énumère des exemples de telles pathologies, à savoir l'obésité, la boulimie, l'alcoolisme, la douleur, l'apnée du sommeil, les troubles obsessionnels, la toxicomanie et la migraine, qui devraient pouvoir être traitées selon la présente invention.

Toutefois, en raison de la définition fonctionnelle donnée de l'objet revendiqué, la portée de la revendication 1 n'est pas limitée au traitement

der aufgezählten Leiden, sondern schließt im Gegenteil auch eine unbestimmte Zahl weiterer Leiden ein, die alle durch die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert werden könnten oder denen dadurch vorgebeugt werden könnte. Unter diesen Umständen kann der unabhängige Anspruch nur dann als deutlich angesehen werden, wenn es dem Fachmann möglich ist zu beurteilen, ob ein weiteres, in der Anmeldung nicht ausdrücklich erwähntes Leiden, das gleichfalls durch die Verabreichung von (R)-Fluoxetin beeinflussbar ist, in den Schutzbereich des Anspruchs 1 fällt.

3.1.3 Die Beschwerdeführerin behauptet, daß die Erfindung diese Bedingung sehr wohl erfülle, da dem Fachmann die zahlreichen Tiermodelle bekannt seien, die für die verschiedenen ZNS-Funktionsstörungen existierten und anhand derer sich die lindernde oder vorbeugende Wirkung von (R)-Fluoxetin a posteriori beurteilen lasse. Nach Ansicht der Beschwerdeführerin sei der Fachmann also durchaus in der Lage zu entscheiden, ob ein solches Leiden in den Schutzbereich des Anspruchs falle oder nicht.

Um diese Argumente zu stützen, verwies die Beschwerdeführerin auf drei experimentelle Untersuchungen, die die Wirkung von (R)-Fluoxetin bei Migräne, obsessiv-kompulsiven Störungen und Schmerzen im Tiermodell zeigen (Anlage Z vom 14. Februar 2000).

3.1.4 Die Kammer kann sich der Auffassung der Beschwerdeführerin nicht anschließen.

Die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors ist nur eine der pharmakologischen Eigenschaften des Fluoxetins, und zwar sowohl des (R)-Isomers als auch des Racemats. Wie in der Druckschrift (5), Seiten 258 und 259 sowie Tabelle 4, beschrieben, wirkt Fluoxetin darüber hinaus auch als Serotoninaufnahmehemmer an den Synapsen, worin offensichtlich seine wichtigste pharmakologische Eigenschaft zu sehen ist. Die in der vorliegenden Anmeldung genannten Erfinder, D. W. Robertson und D. T. Wong, bestätigen in der nachveröffentlichten Druckschrift (4) selbst die Lehre der Druckschrift (5); auch sie gehen davon aus, daß die verbesserte 5-HT-Transmission sowie andere pharmakologische Reaktio-

by contrast, embraces an undefined number of other conditions all allegedly capable of being improved or prevented by the selective occupation of the 5HT_{1C} receptor. Under these circumstances, the independent claim can only be regarded as clear if means are available to the skilled person for assessing whether or not an additional condition, not expressly cited in the application, but nevertheless affected by the administration of (R)-fluoxetine is comprised in the scope of claim 1.

3.1.3 The appellant contends that this condition is indeed met by the invention since the skilled person is aware of the many animal models known for the different CNS disorders and useful for assessing a posteriori the improvement or prevention caused by (R)-fluoxetine. Therefore, in the applicant's opinion, the skilled person is indeed able to establish whether or not such a condition falls within the scope of the claim.

To corroborate these arguments, the appellant relied on the three experimental tests showing the effect on animal models of (R)-fluoxetine on migraine, OCD and pain (Annex Z of 14 February 2000).

3.1.4 The Board cannot concur with the appellant's opinion.

The selective occupation of the 5-HT_{1C} receptor is only one of the pharmacological activities of fluoxetine, either as (R)-isomer or racemate. In fact, as described in document (5), pages 258 and 259 and table 4, fluoxetine additionally shows a serotonin-uptake inhibiting activity in the synapses and this activity would appear to amount to its main pharmacological effect. The teaching of document (5) is even confirmed by D. W. Robertson and D. T. Wong, the inventors mentioned in the present application, who suggested in the late-published document (4) that the inhibition of 5-HT uptake accounts for most of the enhancement of 5-HT transmission and other pharmacological responses in animals treated with fluoxetine or

desdites pathologies, mais englobe au contraire un nombre indéterminé d'autres pathologies, qui théoriquement pourraient toutes être améliorées ou évitées grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}. Dans ces conditions, la revendication indépendante ne peut être considérée comme claire que si l'homme du métier est en mesure de déterminer si une autre pathologie qui n'a pas été explicitement mentionnée dans la demande, mais qui réagit néanmoins elle aussi à l'administration de R-fluoxétine, est ou non couverte par la revendication 1.

3.1.3 Le requérant maintient que l'invention satisfait à cette condition puisque l'homme du métier connaît l'existence de nombreux modèles animaux pour l'étude des différents troubles du système nerveux central, qui sont utilisés pour évaluer a posteriori l'amélioration ou la prévention obtenue à l'aide de la R-fluoxétine. Par conséquent, le demandeur estime que l'homme du métier est bel et bien en mesure d'établir si une telle pathologie est ou non couverte par la revendication.

A l'appui de ces arguments, le requérant a fait valoir trois tests expérimentaux montrant l'effet exercé par la R-fluoxétine sur des modèles animaux atteints de migraine, de troubles obsessionnels ou de douleurs (annexe Z du 14 février 2000).

3.1.4 La Chambre ne peut néanmoins se rallier à l'opinion du requérant.

L'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C} n'est qu'une des activités pharmacologiques de la fluoxétine, qu'elle se présente sous forme d'isomère R ou sous forme racémique. En fait, telle qu'elle est décrite dans le document (5), pages 258 et 259, et tableau 4, la fluoxétine fait preuve en outre d'une activité inhibitrice de la fixation de la sérotonine dans les synapses, et cette activité semblerait constituer son principal effet pharmacologique. L'enseignement du document (5) se voit même confirmé par les travaux de D. W. Robertson et D. T. Wong, inventeurs cités dans la présente demande, qui ont suggéré dans le document (4) publié plus tard que l'inhibition de la fixation de la 5-hydroxy-tryptamine est le principal

nen, die bei den mit Fluoxetin oder seinen Analoga behandelten Tieren beobachtet wurden, überwiegend auf die Hemmung der 5-HT-Aufnahme zurückzuführen seien (s. Seite 43, Zusammenfassung und Seite 46, "Discussion").

Die von der Beschwerdeführerin in Anlage Z vorgelegten experimentellen Untersuchungen sind daher im Licht dieser – zumindest – zweifachen Wirkungsweise von Fluoxetin zu betrachten. Sie belegen zwar, daß Migräne, obsessiv-kompulsive Störungen und Schmerzen mit (R)-Fluoxetin wirksam therapiert werden können, lassen jedoch – wie aus ihrer Beschreibung hervorgeht – nicht den zugrundeliegenden Wirkmechanismus erkennen, da sie auf die bloße Erfassung eines endgültigen, hauptsächlich an Verhaltensänderungen ablesbaren Endergebnisses ausgerichtet sind. Die therapeutische Wirksamkeit von (R)-Fluoxetin wird dadurch zwar nachgewiesen, es bleibt aber ungeklärt, ob diese Therapieeffekte durch die Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors oder die begleitende Hemmung der Serotoninaufnahme an den Synapsen oder durch einen anderen – vielleicht sogar bislang unbekannt – Wirkmechanismus von Fluoxetin hervorgerufen werden.

Die Ansicht, daß die Wirkmechanismen von (R)-Fluoxetin weder durch die beschriebenen Versuche noch durch irgendwelche anderen üblicherweise zur Untersuchung von ZNS-Funktionsstörungen angewandten Tests aufgeklärt werden können, wurde in der mündlichen Verhandlung von der Beschwerdeführerin selbst bestätigt. Sie räumte ein, daß nicht zweifelsfrei nachgewiesen worden sei, daß die beschriebene therapeutische Wirkung durch die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors und nicht durch die Hemmung der 5-HT-Aufnahme verursacht werde.

Unter diesen Umständen ist die Kammer der Auffassung, daß zum Zeitpunkt der Einreichung der Anmeldung dem Fachmann keine Hilfsmittel einschließlich überprüfbarer Kriterien zur Verfügung standen, anhand derer er hätte beurteilen können, ob ein durch (R)-Fluoxetin gemildertes oder vermeidbares "Leiden" durch die funktionelle Definition des beanspruchten Gegenstands erfaßt wird.

Die Kammer ist daher zu dem Schluß gelangt, daß Anspruch 1 die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ nicht erfüllt.

its congeners (see page 43, abstract, and page 46, "Discussion").

Accordingly, the experimental tests produced by the appellant in Annex Z have to be considered in the light of this, at least, double activity of fluoxetine. The tests demonstrate the therapeutic efficacy of (R)-fluoxetine in the treatment of migraine, OCD and pain, but, as is evident from the reading of their description, they fail to elucidate any mechanism leading to such an effect since they are devised simply to monitor a final, mainly behavioural, result. Therefore, these tests, while proving indeed a therapeutic activity of (R)-fluoxetine, do not solve the question of whether such therapeutic effects are caused by the occupation of the 5-HT_{1C} receptor or by the concomitant 5-HT uptake inhibition or even by any other, so far unknown, effect of fluoxetine.

The view that neither the cited tests nor any other known test normally used to study CNS disorders are effective in elucidating the mechanism of action of (R)-fluoxetine was also confirmed at the oral proceedings by the appellant himself, who admitted that it had not been conclusively demonstrated that the reported therapeutic activity resulted from the selective occupation of the 5-HT_{1C} receptor rather than from the 5-HT uptake inhibition.

Under these circumstances, the Board is of the opinion that at the filing date of the application no means involving testable criteria existed to assist the skilled person in assessing whether or not a "condition" improved or prevented by (R)-fluoxetine was comprised in the functional definition of the claimed subject-matter.

For these reasons, the Board holds that claim 1 does not meet the requirements of Article 84 EPC.

facteur responsable de l'augmentation de la transmission sérotoninergique et d'autres réactions pharmacologiques chez les animaux traités à la fluoxétine ou par des molécules apparentées (cf. page 43, abrégé, et page 46, "Discussion").

Par conséquent, il convient pour l'appréciation des tests expérimentaux présentés par le requérant à l'annexe Z de tenir compte de cette activité, au moins double, de la fluoxétine. Les tests effectués montrent l'efficacité thérapeutique de la R-fluoxétine dans le traitement de la migraine, des troubles obsessionnels et de la douleur, mais il ressort à l'évidence de leur description qu'ils ne permettent nullement d'élucider le mécanisme qui conduit à l'effet en question, car ils ne sont conçus que pour vérifier l'obtention d'un résultat final, se situant essentiellement au niveau du comportement. Dès lors, ces tests, bien que prouvant effectivement l'activité thérapeutique de la R-fluoxétine, ne permettent pas de savoir si ces effets thérapeutiques sont dus à l'occupation du récepteur 5-HT_{1C} ou à l'inhibition concomitante de la fixation de la 5-hydroxytryptamine, ou même à un autre effet, jusqu'ici inconnu, de la fluoxétine.

Le requérant, qui a concédé qu'il n'avait pas été démontré de façon concluante que l'activité thérapeutique qui avait été signalée était due à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}, plutôt qu'à l'inhibition de la fixation de la 5-hydroxytryptamine, a lui-même confirmé lors de la procédure orale que ni les tests qui avaient été invoqués, ni les autres tests connus habituellement utilisés pour étudier les troubles du système nerveux central, ne permettent d'élucider effectivement le mode d'action de la R-fluoxétine.

Dans ces conditions, la Chambre estime qu'à la date du dépôt de la demande, l'homme du métier ne disposait d'aucun moyen et ne pouvait notamment faire appel à des critères pouvant être testés pour déterminer si une "pathologie" ayant pu être améliorée ou évitée par la R-fluoxétine était ou non couverte par la définition fonctionnelle de l'objet revendiqué.

Par conséquent, la Chambre estime pour toutes ces raisons que la revendication 1 ne satisfait pas aux conditions requises à l'article 84 CBE.

4. Erster Hilfsantrag

Die Formulierung "Leiden ..., das durch selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert oder dem dadurch vorgebeugt werden kann" wurde aus dem Anspruch 1 des ersten Hilfsantrags gestrichen; dieser beschränkt sich nun auf die Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung bestimmter Leiden, nämlich Fettsucht, Bulimie, Alkoholismus, Schmerz, Schlafapnoe, obsessiv-kompulsive Störungen, Mißbrauch und Migräne. In dieser Fassung ist Anspruch 1 deutlich.

4.1 Artikel 54 EPÜ

4.1.1 Durch die Änderungen in der Definition des beanspruchten Gegenstands wurde das Wesen der Erfindung grundlegend verändert. Die Kammer erachtet es daher für erforderlich zu überprüfen, inwieweit der beanspruchte Gegenstand gegenüber den zitierten Dokumenten des Stands der Technik und insbesondere der Druckschrift (1) neu ist, auch wenn dies nicht Gegenstand der angefochtenen Entscheidung war.

Druckschrift (1) offenbart die absolute Konfiguration und die pharmakologischen Eigenschaften des (R)- und des (S)-Isomere von Fluoxetin. Es sind drei In-vivo-Studien zur Wirkungsweise der einzelnen Isomere beschrieben: a) endogene Schmerzunterdrückung und Opiat-induzierte Antinozizeption, b) Hemmung der induzierten Serotonindepletion im Mäusehirn und c) Unterdrückung geschmacksinduzierter Ingestion (Trinken). In allen Tiermodellen erwiesen sich beide Isomere – abgesehen von kleinen Enantiomer-spezifischen Unterschieden – als wirksam. Genauer gesagt zeigte sich in den Versuchen zur endogenen Schmerzunterdrückung, daß sowohl (R)- als auch (S)-Fluoxetin, allein oder zusammen mit einer subanalgetischen Dosis Morphin injiziert, eine mittels Ethansäure induzierte Abdominalkonstriktion antagonisieren und zu einer dosisabhängigen Blockade der Konstriktion führen, wobei das (R)-Isomer etwas wirksamer war als das (S)-Isomer (s. unter "Pharmacology" auf den Seiten 1414 und 1415). Nach Auffassung der Kammer ist daher die Offenbarung in Druckschrift (1), wonach endogener Schmerz durch (R)-Fluoxetin unterdrückt werden kann, neuheitsschädlich für den Anspruch 1, der sich ebenfalls mit der Behandlung eines schmerzleidenden oder schmerzanfälligen Säugers befaßt.

4. First auxiliary request

The expression "a condition which can be improved or prevented by selective occupation of the 5HT_{1C} receptor" has been dropped from the text of claim 1 of the first auxiliary request, which is limited to the preparation of a medicament for the treatment of defined conditions, namely obesity, bulimia, alcoholism, pain, sleep apnea, obsessive-compulsive disorders, substance abuse or migraine. The claim as presently worded is regarded as clear.

4.1 Article 54 EPC

4.1.1 The amendments introduced in the definition of the claimed subject-matter have drastically changed the essence of the invention. For this reason, the Board considers that novelty of the claimed subject-matter, although not a point at issue in the decision under appeal, is now to be evaluated in the light of the cited prior documents, specifically document (1).

This document discloses the absolute configuration and the pharmacological activities of the (R)- and (S)-isomers of fluoxetine. Three in vivo studies are reported to show the effects of the separate isomers in (a) endogenous pain control and opiate-induced antinociception, (b) inhibition of the induced mouse brain serotonin depletion and (c) depression of palatability-induced ingestion (drinking). In all animal models the two isomers proved to be active with little enantiospecific differences. More specifically, in the endogenous pain control test, both (R) and (S) fluoxetine, when injected alone or in combination with a sub-analgesic dose of morphine, antagonised acetic acid-induced abdominal constriction, blocking writhing in a dose-dependent fashion, the (R) isomer being slightly more effective than the (S) isomer (see the heading "Pharmacology" on pages 1414 and 1415). The Board considers that the disclosure in document (1) of the ability of (R)-fluoxetine to control endogenous pain is prejudicial to the novelty of claim 1, which also envisages the treatment of a mammal suffering from or susceptible to pain.

4. Première requête subsidiaire

L'expression "pathologie pouvant être améliorée ou évitée grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}" ne figure plus dans le texte de la revendication 1 selon la première requête subsidiaire, laquelle est limitée désormais à la préparation d'un médicament destiné à traiter des pathologies bien précises, à savoir l'obésité, la boulimie, l'alcoolisme, la douleur, l'apnée du sommeil, les troubles obsessionnels, la toxicomanie ou la migraine. La Chambre estime que la formulation actuelle de la revendication est claire.

4.1 Article 54 CBE

4.1.1 Les modifications apportées à la définition de l'objet revendiqué ayant changé du tout au tout l'essence de l'invention, la Chambre considère que bien que la nouveauté de l'objet revendiqué ne soit pas contestée dans la décision attaquée, il convient désormais de l'apprécier à la lumière des antériorités qui ont été citées, et notamment du document (1).

Ce document divulgue la configuration absolue et les activités pharmacologiques des isomères R et S de la fluoxétine. Il rend compte de trois études in vivo montrant les effets de chacun des isomères pour ce qui est (a) du contrôle de la douleur endogène et de l'antinociception induite par les opiacés, (b) de l'inhibition de l'épuisement des réserves de sérotonine induit dans le cerveau de la souris et (c) de la réduction de l'ingestion (de liquide) provoquée par la palatabilité. Dans tous les modèles animaux, ces deux isomères se sont révélés actifs, avec peu de différences énantiométriques. Plus précisément, dans le test de contrôle de la douleur endogène, les fluoxétines R et S, injectées isolément ou en combinaison avec une dose sous-analgésique de morphine, ont produit un effet antagoniste sur la constriction abdominale induite par l'acide acétique, bloquant les convulsions en fonction de la dose utilisée, avec une efficacité légèrement supérieure de l'isomère R par rapport à l'isomère S (cf. le passage intitulé "Pharmacology", pages 1414 et 1415). La Chambre estime que la divulgation dans le document (1) du contrôle de la douleur endogène que permet la R-fluoxétine porte atteinte à la nouveauté de la revendication 1, dans laquelle il est également question du traitement de mammifères souffrant ou susceptibles de souffrir de douleurs.

4.1.2 In der mündlichen Verhandlung machte die Beschwerdeführerin geltend, daß Druckschrift (1) nicht die Herstellung eines Arzneimittels im Sinne der vorliegenden Anmeldung bzw. des Anspruchs 1 offenbare. Die Versuche seien an Tieren vorgenommen worden und hätten nicht dem Ziel gedient, eine therapeutische Wirkung zu erzielen, wie es für eine konkrete therapeutische Behandlung üblicherweise kennzeichnend sei.

Die Kammer möchte zunächst betonen, daß die (R)-Fluoxetin-Lösung, die den Tieren in den in Druckschrift (1) beschriebenen Versuchen injiziert wurde, sehr wohl als "Arzneimittel" anzusehen ist, da sie einen therapeutischen Wirkstoff enthält und sich – zumindest bei Tieren – für die Verwendung als Arzneimittel eignet.

Ferner hat Anspruch 1 kein Erzeugnis, sondern die Verwendung eines – an sich bekannten – Stoffs für die Herstellung eines – an sich ebenfalls bekannten – Arzneimittels für eine bestimmte therapeutische Anwendung zum Gegenstand. Die Neuheit dieses Anspruchs, sofern sie ihm überhaupt zukommt, kann sich daher lediglich auf ebendiese therapeutische Anwendung gründen.

Bei der Beurteilung der Patentfähigkeit der medizinischen Verwendung eines Stoffs gilt der bewährte und anerkannte Grundsatz, daß eine pharmakologische oder sonstige Wirkung (z. B. eine in In-vitro-Versuchen oder im Tiermodell beobachtete an Verhaltensänderungen erkennbare Wirkung) nur dann als ausreichender Nachweis einer therapeutischen Anwendung gewertet wird, wenn diese beobachtete Wirkung für den Fachmann unmittelbar und zweifelsfrei von einer therapeutischen Anwendung ausgeht. Dieser Grundsatz wurde in der Entscheidung T 158/96 vom 28. Oktober 1998 ((1999) E.P.O.R., S. 285) mit Bezug auf eine angebliche therapeutische Anwendung formuliert, bei der – anders als im vorliegenden Fall – eine entsprechende Wirkung noch nicht glaubhaft nachgewiesen worden war. Im Gegensatz dazu stützt sich eine der in Anspruch 1 beanspruchten therapeutischen Anwendungen – nämlich die Behandlung von Schmerz – unmittelbar und zweifelsfrei auf die Wirksamkeit von (R)-Fluoxetin bei der Unterdrückung der Ethansäure-induzierten Abdominalkonstriktion (Zusammenziehen) und der Verstärkung der Morphinduzierten Antinocizeption bei Mäusen, die bereits in Druckschrift (1) offenbart ist.

4.1.2 During the oral proceedings, the appellant argued that document (1) does not actually disclose the preparation of a medicament within the meaning given in the present application or in claim 1. In fact, the experimentation was carried out on animals and without the intention of achieving a therapeutic effect, typically characterising a real therapeutic treatment.

The Board wishes, first of all, to stress that the (R)-fluoxetine solution injected into animals in the different test described in (1) is indeed to be considered as a "medicament", since it comprises a therapeutically active agent and it is suitable for use as a medicament, at least in animals.

Furthermore, the subject-matter of claim 1 is not a product but the use of a substance, known in itself, for the preparation of a medicament, also known in itself, for a specific therapeutic application, and that the novelty of this claim, if any, can only derive from the novelty of said therapeutic use.

It is a well-established and accepted principle that, for the purpose of patent protection of a medical application of a substance, a pharmacological effect or any other effect such as a behavioural effect observed either in vitro or on animal models is accepted as sufficient evidence of a therapeutic application if for the skilled person this observed effect directly and unambiguously reflects such a therapeutic application. This principle was laid down in decision T 158/96 dated 28 October 1998 ((1999) E.P.O.R., page 285) relating to an alleged therapeutic application, which, unlike the present one, was not made plausible by any such preliminary effect. On the contrary, the efficacy of (R)-fluoxetine in controlling acetic acid-induced abdominal constriction (writhing) and potentiating morphine-induced antinociception in mice, as shown in document (1), directly and unambiguously reflects one of the therapeutic applications cited in claim 1, namely the treatment of pain.

4.1.2 Au cours de la procédure orale, le requérant a fait valoir que le document (1) ne divulgue pas réellement la préparation d'un médicament au sens où l'entend la demande actuelle ou la revendication 1. En fait, l'expérimentation avait été effectuée sur des animaux, sans que l'on se propose d'obtenir un effet thérapeutique, intention qui est la caractéristique typique d'un traitement thérapeutique réel.

La Chambre tient à souligner tout d'abord que la solution de R-fluoxétine injectée aux animaux dans les différents tests décrits dans le document (1) doit effectivement être considérée comme un "médicament" puisqu'elle comporte un principe thérapeutique actif et se prête à l'utilisation comme médicament, tout au moins chez l'animal.

En outre, l'objet de la revendication 1 n'est pas un produit, mais l'utilisation d'une substance connue en tant que telle pour la préparation d'un médicament, lui aussi connu en tant que tel, en vue d'une application thérapeutique spécifique, et la nouveauté de cette revendication, si nouveau il y a, ne peut venir que de la nouveauté de cette utilisation thérapeutique.

Il est constant et largement admis que pour la protection par brevet de l'application médicale d'une substance, l'on considère que l'existence d'un effet pharmacologique ou de tout autre effet tel qu'un effet au niveau comportemental observé in vitro ou sur des modèles animaux constitue une preuve suffisante de l'existence d'une application thérapeutique si, pour l'homme du métier, l'existence de l'effet en question témoigne directement et sans ambiguïté de l'existence d'une telle application thérapeutique. Ce principe a été posé dans la décision T 158/96 en date du 28 octobre 1998 ((1999) EPOR, page 285), qui avait trait à l'existence alléguée d'une application thérapeutique laquelle, à la différence de celle dont il s'agit dans la présente espèce, n'avait pas été rendue plausible par l'existence d'un tel effet préliminaire. Au contraire, l'efficacité de la R-fluoxétine pour ce qui est du contrôle de la constriction abdominale provoquée par l'acide acétique (convulsions) et de la potentialisation de l'antinociception induite par la morphine chez la souris, comme le montre le document (1), témoigne directement et sans équivoque de l'existence de l'une des applications thérapeutiques mentionnées dans la revendication 1, à savoir le traitement de la douleur.

Die Kammer vertritt daher die Auffassung, daß der Gegenstand des Anspruchs 1 gegenüber der Lehre der Druckschrift (1) nicht neu ist.

5. Zweiter Hilfsantrag

Die obigen Gründe lassen sich für den zweiten Hilfsantrag nicht aufrechterhalten.

Der Anspruch 1 dieses Antrags beschränkt sich auf drei bestimmte Leiden, nämlich Schlafapnoe, Mißbrauch und Migräne.

Mehr noch als im Falle des ersten Hilfsantrags gilt hier, daß die im Wortlaut des Anspruchs 1 vorgenommenen Änderungen nicht bloß den Schutzbereich einschränken, sondern das Wesen der Erfindung grundlegend verändern. Während sich die Erfindung in der ursprünglich eingereichten und später im Prüfungsverfahren geänderten Fassung auf alle Leiden bezog, die durch die selektive Belegung des 5-HT_{1C}-Rezeptors gemildert werden können oder denen dadurch vorgebeugt werden kann, bezieht sie sich nach der Änderung nur noch auf drei bestimmte Erkrankungen, die im kennzeichnenden Teil eines der Prüfungsabteilung vorgelegten Anspruchs bis dahin nicht erwähnt waren.

In Anbetracht dieser Tatsachen verweist die Kammer die Angelegenheit in Ausübung des ihr in Artikel 111 (1) EPÜ eingeräumten Ermessens zur weiteren Entscheidung an die Prüfungsabteilung zurück.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Die Sache wird zur weiteren Entscheidung auf der Grundlage des zweiten Hilfsantrags, wie er in der mündlichen Verhandlung vorgelegt wurde, an die erste Instanz zurückverwiesen.

For this reason, the Board holds that the subject-matter of claim 1 is not novel in relation to the teaching in document (1).

5. Second auxiliary request

The above reasons cannot be maintained for the second auxiliary request.

Claim 1 according to this request is limited to three specified conditions, which are sleep apnea, substance abuse or migraine.

Even more so than in the case of the first auxiliary request, the amendments introduced in the text of claim 1 do not represent a simple limitation of the scope of the claim, but rather a radical change to the heart of the invention. Whereas the invention as filed or amended during the examination proceedings related to any condition susceptible of being improved or prevented by the selective occupation of the 5-HT_{1C} receptor, after amendment it relates to three specific diseases, which were never cited as a characterising feature of a claim submitted to the examining division.

Under these circumstances, the Board avails itself of the discretionary power conferred by Article 111(1) EPC and remits the case to the examining division for further prosecution.

Order

For these reasons it is decided that:

1. The decision under appeal is set aside.
2. The case is remitted to the department of first instance for further prosecution on the basis of the second auxiliary request as submitted during the oral proceedings.

La Chambre estime par conséquent que l'objet de la revendication 1 est dénué de nouveauté par rapport à l'enseignement du document (1).

5. Deuxième requête subsidiaire

Les motifs exposés ci-dessus ne valent pas pour la deuxième requête subsidiaire.

La revendication 1 selon cette requête est limitée à trois pathologies bien précises : l'apnée du sommeil, la toxicomanie ou la migraine.

Plus encore que ce n'était le cas pour la première requête subsidiaire, les modifications apportées au texte de la revendication 1 ne constituent pas une simple limitation de l'étendue de la revendication, mais plutôt un changement radical de ce qui est au coeur de l'invention. Alors que l'objet de la demande telle que déposée ou telle que modifiée pendant la procédure d'examen portait sur une pathologie susceptible d'être améliorée ou évitée grâce à l'occupation sélective du récepteur 5-HT_{1C}, elle porte désormais, après cette modification, sur trois maladies bien précises qui n'ont jamais été citées comme constituant une caractéristique d'une revendication soumise à la division d'examen.

Dans ces conditions, la Chambre, usant du pouvoir d'appréciation que lui confère l'article 111(1) CBE, renvoie l'affaire à la division d'examen pour poursuite de la procédure relative à la demande.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée devant la première instance, à charge pour celle-ci de poursuivre la procédure sur la base de la deuxième requête subsidiaire telle que déposée au cours de la procédure orale.