

Prüferbericht - Aufgabe A 2016 (Chemie)

Übersetzung des englischen Originaltextes

1. Allgemeine Anmerkungen

Die im Schreiben des Mandanten dargelegte Erfindung betrifft biologisch abbaubare Polyalkylcyanoacrylat-Nanopartikel (PACA), die Peptidbiopharmazeutika wie z. B. metabolische Peptide und insbesondere Insulin einschließen.

Im Schreiben des Mandanten geht es eindeutig um die Aufgabe, Insulin zur Behandlung von Diabetes auf oralem Weg zu verabreichen ([001]).

Diese Aufgabe untergliedert sich in zwei Teilaufgaben: die Bewahrung der Integrität und der Bioaktivität des Insulins während der Passage durch den Magen und die Verbesserung der intestinalen Absorption zur Erzielung einer effizienten therapeutischen Wirkung, die darin besteht, einen erhöhten Blutzuckerspiegel über einen längeren Zeitraum nach der oralen Verabreichung zu senken ([008], [017]). Relevant ist dies für die Entwicklung pharmazeutischer Dosierungsformen zur oralen Verabreichung bei der Diabetesbehandlung.

2. Technischer Beitrag und Schutzzumfang der Ansprüche

In seinem Schreiben erläutert der Mandant die Herstellung von insulinbeladenen PACA-Nanopartikeln ([027]).

Aus Abbildung 1 des Schreibens ist ersichtlich, dass die Zusammensetzungen B, E, J, L und N nach oraler Verabreichung im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu einer unterschiedlich starken Absenkung des Blutzuckerspiegels führen, die über einen längeren Zeitraum anhält. Es wird betont, dass das längere Andauern dieser Wirkung auf eine verbesserte Insulinabsorption im Dünndarm hindeutet, was vorteilhaft für die Aufrechterhaltung eines physiologischen Insulinspiegels ([030]) und damit für die Behandlung von Diabetes, z. B. Typ-2-Diabetes, ([034]) ist.

Sowohl in Dokument D1 als auch in Dokument D2 sind insulinbeladene PACA-Nanopartikel offenbart.

In D1 sind durch Polymerisation von Isobutyl-2-Cyanoacrylat hergestellte PACA-Nanopartikel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes durch orale Verabreichung beschrieben, die Insulin zur intestinalen Absorption einschließen und transportieren können. D1 legt implizit nahe, dass auch andere Alkyl-2-Cyanoacrylate geeignet sind: "Die Geschwindigkeit des biologischen Abbaus von Polyalkylcyanoacrylat (PACA) hängt von der Länge der Alkylkette ab." In D1 werden die PACA-Nanopartikel durch Grenzflächenpolymerisation hergestellt.

Grenzflächenpolymerisation wird auch im Schreiben des Mandanten erwähnt ([020]), als Herstellungsverfahren für die PACA-Nanopartikel ist jedoch nur die anionische Polymerisation beschrieben ([021] bis [026] und Beispiele).

In D2 sind insulinbeladene PACA-Nanopartikel beschrieben, die durch anionische Polymerisation von Ethyl-2-Cyanoacrylat und n-Butyl-2-Cyanoacrylat hergestellt werden.

PACA-Nanopartikel, die durch Polymerisation anderer Alkyl-2-Cyanoacrylate als Isobutyl-2-Cyanoacrylat, Ethyl-2-Cyanoacrylat und n-Butyl-2-Cyanoacrylat hergestellt werden, wären zwar neu gegenüber D1 und D2, doch ist im Schreiben des Mandanten eindeutig angegeben, dass kurzkettige Alkyl-2-Cyanoacrylate, wie das C₆-Alkyl oder kürzere, aufgrund der Polymerzerfallsgeschwindigkeiten bevorzugt sind ([018]). Folglich würde ein auf PACA-Nanopartikel gerichteter Anspruch, der nicht die Polymere der Alkyl-2-Cyanoacrylate des C₆-Alkyls oder kürzerer Alkyle abdeckt, den ausdrücklichen Anweisungen des Mandanten zuwiderlaufen.

In D2 wird auf die Freisetzungseigenschaften von PACA-Nanopartikeln eingegangen, in denen verschiedene bioaktive Peptide eingeschlossen sind, darunter auch Insulin. Dort ist offenbart, dass die Bildung kovalenter Peptid-Polymer-Bindungen dazu führen kann, dass große Mengen des in den Nanopartikeln eingeschlossenen Peptids nicht freigesetzt werden und dass dieser unerwünschte Effekt die Bioaktivität und die therapeutische Wirksamkeit der PACA-Nanopartikel beeinträchtigen kann.

Für Insulin wurden jedoch keine kovalenten Peptid-Polymer-Interaktionen festgestellt, und es wird erläutert, dass Insulin die Polymerisationsreaktion bei einem pH-Wert von 5 nicht stört. Ganz andere Ergebnisse werden erzielt, wenn die Polymerisationsreaktion bei einem pH-Wert von 1,9 durchgeführt wird. In diesem Fall sind die PACA-Nanopartikel instabil und haben eine inakzeptabel geringe Insulin-Wirkstoffmenge ([007] in D2).

Aus D2 hätten die Bewerber entnehmen sollen, dass die bei einem pH-Wert von 5 hergestellten insulinbeladenen Polyethyl-2-Cyanoacrylat- und Poly-n-butyl-2-Cyanoacrylat-Nanopartikel die Zusammensetzungen aus Beispiel 1 des Mandantenschreibens vorwegnehmen. Die bei einem pH-Wert von 1,9 hergestellten instabilen Nanopartikel wiederum nehmen die Zusammensetzungen I und K aus Beispiel 3 des Mandantenschreibens vorweg.

Der Mandant hebt in seinem Schreiben die unerwarteten Ergebnisse bei der Verkapselung von Insulin hervor, die zu beobachten sind, wenn die anionische Polymerisation bei einem pH-Wert von 2 oder darunter durchgeführt wird. Unter diesen Bedingungen bildet das Insulin während der Polymerisationsreaktion einen nicht kovalenten Komplex mit PACA und ist dann in den PACA-Nanopartikeln eingeschlossen ([028] und [029]). Diese Nanopartikel haben den überraschenden Vorteil, dass sie das Insulin langsam über einen längeren Zeitraum freisetzen und so eine verbesserte intestinale Absorption zulassen. Dies führt dazu, dass im Blut länger therapeutisch wirksame Insulinkonzentrationen vorliegen ([030]).

Allerdings ist eine Oberflächenstabilisierung der PACA-Nanopartikel durch einen pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator wie Dextran, Chitosan oder Pektin erforderlich, damit eine ausreichende Insulin-Wirkstoffmenge erreicht wird ([031], [032]).

Der Mandant betont in seinem Schreiben außerdem, dass eine effiziente Nanopartikelstabilisierung auch von der Alkylkettenlänge der Alkyl-2-Cyanoacrylatmonomere abhängt ([032]). Aus Beispiel 3 (Tabelle 3) geht hervor, dass aus 2-Octyl-2-Cyanoacrylat hergestellte PACA-Nanopartikel trotz Verwendung eines pharma-

zeutisch akzeptablen Stabilisators nicht wirksam stabilisiert werden können ([042]) und eine inakzeptabel geringe Insulin-Wirkstoffmenge aufweisen.

Den Bewerbern hätte also klar sein sollen, dass die vom Mandanten gelieferten Indizien auf einen neuen technischen Beitrag hindeuten, der mit der Möglichkeit zusammenhängt, eine pharmazeutisch wirksame Absenkung des Blutzuckerspiegels über einen längeren Zeitraum von mindestens zwölf Stunden nach der oralen Verabreichung aufrechtzuerhalten (Abb. 1, Zusammensetzungen J, L und N).

Auf die chemische Natur des nicht kovalenten Komplexes wird im Schreiben des Mandanten nicht näher eingegangen, und von den Bewerbern wurde nicht erwartet, dass sie in ihren Antworten versuchen, den nicht kovalenten Komplex genauer zu definieren, als es das Schreiben des Mandanten zulässt. Sie sollten lediglich erkennen, dass weder in D1 noch in D2 ein nicht kovalenter Komplex von Insulin mit PACA offenbart war.

3. Unabhängige Ansprüche

Bis zu **70 Punkte** wurden für die unabhängigen Ansprüche vergeben.

Von den Bewerbern wurde erwartet, dass sie für Folgendes unabhängige Ansprüche vorschlagen:

- a) biologisch abbaubare insulinbeladene PACA-Nanopartikel, die Insulin in Form eines nicht kovalenten Komplexes mit PACA einschließen und einen pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator umfassen;
- b) Verfahren zur Herstellung biologisch abbaubarer insulinbeladener PACA-Nanopartikel durch anionische Polymerisation nach Absatz [021] des Mandantenschreibens bei einem pH-Wert von 2 oder darunter in Anwesenheit eines pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators;
- c) eine pharmazeutische orale Dosierungsform, die die biologisch abbaubaren insulinbeladenen PACA-Nanopartikel umfasst;

d) biologisch abbaubare insulinbeladene PACA-Nanopartikel oder eine sie umfassende pharmazeutische orale Dosierungsform zur Verwendung als Arzneimittel oder - spezifischer - zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes.

Die Kategorien der Ansprüche a, b und c sind durch die Anweisungen des Mandanten ([014]) eindeutig vorgegeben, damit sämtliche Aspekte seiner Technologie geschützt sind. D1 enthält Beispiele für Anspruchsfassungen, die den Bewerbern als Hinweis auf die erwarteten Anspruchskategorien und -arten hätten dienen können. Zu betonen ist, dass die Bewerber ermuntert werden, in der gesamten Aufgabe auf Anhaltspunkte zu achten, also nicht nur im Schreiben des Mandanten, sondern auch in den Dokumenten des Stands der Technik.

3.1 Erzeugnisanspruch (Nanopartikel)

Maximal **32 Punkte** wurden für einen unabhängigen Erzeugnisanspruch vergeben, der folgendermaßen lauten konnte:

Biologisch abbaubare Polyalkyl-2-Cyanoacrylat-Nanopartikel (PACA) umfassend ein (Homo-)Polymer eines C₂-C₆-Alkyl-2-Cyanoacrylats, einen pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator (ausgewählt aus Dextran, Chitosan oder Pektin) sowie in den Nanopartikeln eingeschlossenes Insulin (oder synthetisches Insulinanalogon), wobei das Insulin in Form eines nicht kovalenten Komplexes mit PACA vorliegt und die Nanopartikel einen mittels dynamischer Lichtstreuung gemessenen hydrodynamischen Durchmesser von 10 nm bis 300 nm haben.

Die insulinbeladenen PACA-Nanopartikel konnten auch durch einen unabhängigen Erzeugnisanspruch in Product-by-Process-Form definiert werden, denn erst das Verfahren zur Herstellung der Nanopartikel durch anionische Polymerisation bei einem pH-Wert von 2 oder darunter in Anwesenheit eines pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators verleiht ihnen erfinderischen Charakter.

Allerdings sind Product-by-Process-Ansprüche nach der ständigen Rechtsprechung nur zulässig, wenn das beanspruchte Erzeugnis nicht anders als anhand seines Herstellungsverfahrens definiert werden kann (Rechtsprechung der Beschwerdekammern, 7. Auflage 2013, II.A.7.3). Es wurde erwartet, dass die Bewerber mit diesen Vorschriften vertraut sind. Nachdem in der vorliegenden Aufgabe die PACA-Nanopartikel auch allein anhand struktureller Erzeugnismerkmale definiert werden konnten, nämlich als "PACA-Nanopartikel, in denen das Insulin in Form von nicht kovalenten Komplexen eingeschlossen ist" ([030]), wurden für einen Product-by-Process-Anspruch höchstens 22 der maximal verfügbaren 32 Punkte vergeben.

Der Anspruchssatz musste den Erfordernissen der Regel 43 (2) EPÜ genügen. Enthielt der Anspruchssatz mehr als einen unabhängigen Erzeugnisanspruch für die insulinbeladenen PACA-Nanopartikel, wurde nur der schlechteste Anspruch bewertet.

Keine Punkte gab es für einen Anspruch, der nicht neu gegenüber D1 und/oder D2 war.

Durch Grenzflächenpolymerisation hergestellte insulinbeladene Polyisobutyl-2-Cyanoacrylat-Nanopartikel, wie sie in D1 offenbart sind, und durch anionische Polymerisation bei einem pH-Wert von 5 hergestellte insulinbeladene Polyethyl-2-Cyanoacrylat- und Poly-n-buthyl-2-Cyanoacrylat-Nanopartikel, wie sie in D2 offenbart sind, enthalten beide Insulin in freier Form ([028]). Laut dem Schreiben des Mandanten bildet Insulin nur durch anionische Polymerisation bei einem pH-Wert von 2 oder darunter einen nicht kovalenten Komplex mit PACA ([029]). Somit ist das Merkmal des "nicht kovalenten Komplexes" notwendig, um Neuheit gegenüber D1 herzustellen.

Die bei einem pH-Wert von 1,9 hergestellten instabilen Polyethyl-2-Cyanoacrylat- und Poly-n-butyl-2-Cyanoacrylat-Nanopartikel mit unregelmäßiger Form und einer geringen Insulin-Wirkstoffmenge, wie sie in D2 offenbart sind, umfassen einen nicht kovalenten Komplex von Insulin mit PACA. Die Bildung nicht kovalenter Insulin-PACA-Komplexe ist ein inhärentes Merkmal der anionischen Polymerisation bei einem pH-Wert von 2 oder darunter ([028], [029], [031]), unabhängig davon, ob die

Nanopartikel stabil sind oder nicht. Somit ist das Merkmal des "pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators" notwendig, um Neuheit gegenüber D2 herzustellen.

Das Merkmal des "pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators" allein stellt aber nur Neuheit gegenüber D2 her, nicht gegenüber D1, wo ebenfalls die Einfügung eines pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators in die Nanopartikel offenbart ist ([006] in D1).

Ins Leere laufen sämtliche Versuche, Neuheit gegenüber D1 und D2 allein durch die Ausklammerung derjenigen PACA-Nanopartikel zu erreichen, die ausgehend von Isobutyl-2-Cyanoacrylat, Ethyl-2-Cyanoacrylat und n-Butyl-2-Cyanoacrylat hergestellt wurden, d. h. durch die Beschränkung auf Alkyl-2-Cyanoacrylatmonomere mit einem C₆- oder einem längeren Alkyl. Ein solch übermäßig beschränkter Anspruch mit nur formeller Neuheit würde lediglich triviale Alternativen und nicht funktionsfähige Ausführungsformen abdecken, gleichzeitig aber die vom Mandanten bevorzugten Nanopartikel, nämlich die Ethyl-2-Cyanoacrylat und n-Butyl-2-Cyanoacrylat enthaltenden ([018]), ausschließen. Für solch einen Anspruch wurden keine Punkte vergeben.

Von den Bewerbern wurde erwartet, dass sie einen neuen Gegenstand beanspruchen, der die ausgehend von den Hinweisen im Schreiben des Mandanten definierbare technische Aufgabe glaubhaft löst. Dies geht eindeutig aus dem ausdrücklichen Wunsch des Mandanten hervor, Verzögerungen in der Sachprüfung, d. h. einen möglichen Einwand mangelnder erfinderischer Tätigkeit der Prüfungsabteilung, zu vermeiden. Damit sind die Grenzen dessen abgesteckt, was beansprucht werden musste, um die volle Punktzahl zu erreichen.

Obwohl der Mandant in seinem Schreiben mehrfach auf Peptidbiopharmazeutika im Allgemeinen und auf metabolische Peptide im Besonderen Bezug nimmt, hätte den Bewerbern klar sein müssen, dass die einzig ausführbare Offenbarung, die von den Erfindern bereitgestellt wird, die Herstellung von insulinbeladenen PACA-Nanopartikeln betrifft.

Die Informationen im Schreiben des Mandanten lassen es nicht glaubhaft erscheinen, dass die der Erfindung zugrunde liegende technische Wirkung, nämlich die über einen längeren Zeitraum anhaltende intestinale Absorption von Insulin zur Aufrechterhaltung der pharmakologischen Wirkung über mindestens zwölf Stunden nach der oralen Verabreichung, auf irgendwelche anderen metabolische Peptide verallgemeinerbar ist. Das Gegenteil ist der Fall: Im Schreiben wird erläutert, dass die vom pH-Wert abhängige Bildung eines nicht kovalenten Komplexes von Insulin mit PACA mit den physikochemischen Eigenschaften des Insulins zusammenhängt. Es liefert aber weder einen Anhaltspunkt dafür, dass bestimmte physikochemische Eigenschaften auch bei anderen metabolischen Peptiden als Insulin vorausgesetzt werden können, noch konkrete Beispiele für andere metabolische Peptide als Insulin.

Außerdem hätte D2 die Bewerber davon abhalten sollen, nicht fundierte Annahmen hierzu aufzustellen, denn es beschreibt eindeutig das differierende physikochemische Verhalten von in den PACA-Nanopartikeln eingeschlossenem Secretin (einem der im Schreiben des Mandanten erwähnten metabolischen Peptide); dieses bildet nämlich (unabhängig vom pH-Wert) kovalente Peptid-Polymer-Bindungen, die die Peptidfreisetzung, die Bioaktivität und die therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigen ([005] in D2). Einzig bei synthetischen Insulinanaloga kann davon ausgegangen werden, dass sie sich wie Insulin verhalten, und der Begriff "Insulin", so wie er im Schreiben des Mandanten verwendet wird, schließt diese tatsächlich ein ([013]).

Von den Bewerbern wurde also erwartet, dass sie erkennen, dass die im Schreiben des Mandanten enthaltenen Aussagen zu anderen metabolischen Peptiden als Insulin bloße Vermutungen sind. Ein übermäßig breiter Anspruch für PACA-Nanopartikel, in denen "metabolische Peptide" eingeschlossen sind, der allein auf spekulativen, nicht fundierten Annahmen beruhte, führte zu 15 Punkten Abzug.

Im Schreiben des Mandanten werden PACA-Nanopartikel, die durch anionische Polymerisation von Alkyl-2-Cyanoacrylat mit einem C₈- oder längeren Alkyl bei einem pH-Wert von 2 oder darunter hergestellt werden, als nicht funktionsfähige Ausführungsformen angesehen, weil keine effiziente Nanopartikelstabilisierung möglich ist (Tabelle 3, [042]). Erwartet wurde also eine Beschränkung der

Ansprüche, die C₈- und längere Alkyle ausklammert, z. B. durch die Definition eines Bereichs wie "C₂- bis C₆-Alkyl" oder "C₆-Alkyl oder kürzer" ([015], [018]). 10 Punkte wurden abgezogen, wenn der Anspruch ein C₈- oder längeres Alkyl einschloss.

Dextran ist der in den Beispielen verwendete pharmazeutisch akzeptable Stabilisator, doch führt der Mandant in seinem Schreiben ganz klar aus, dass er zumindest auch Chitosan oder Pektin mit den gleichen guten Ergebnissen wie Dextran zu diesem Zweck verwendet hat ([032]). Eine unnötige Beschränkung auf Dextran führte zu einem Abzug von 10 Punkten.

Aus dem Schreiben des Mandanten geht eindeutig hervor, dass nur PACA-Nanopartikel mit einem mittels dynamischer Lichtstreuung gemessenen hydrodynamischen Durchmesser von 300 nm oder darunter für die intestinale Absorption geeignet sind ([016]), was für die Lösung der zugrunde liegenden technischen Aufgabe wichtig ist, die darin besteht, Insulin über einen längeren Zeitraum nach der oralen Verabreichung freizusetzen. Von den Bewerbern wurde daher erwartet, dass sie aus den Angaben im Schreiben des Mandanten den Bereich "10 bis 300 nm" ableiten. Fehlte dieses wesentliche Merkmal oder war der breitere Bereich von "10 bis 500 nm", der auch nicht funktionsfähige Ausführungsformen umfasst, entweder direkt oder durch einen Product-by-Process-Anspruch beansprucht worden, so führte dies zu einem Abzug von 15 Punkten. Dagegen wurden keine Punkte abgezogen, wenn ein hydrodynamischer Durchmesser von "300 nm oder darunter" beansprucht wurde, denn im Schreiben des Mandanten wird dem Wert von 10 nm keine besondere Bedeutung beigemessen. Die unnötige Beschränkung auf den engeren Bereich von "100 bis 300 nm" führte zum Abzug von 8 Punkten.

Der unabhängige Erzeugnisanspruch brauchte nicht durch einen Parameter wie beispielsweise die Insulin-Wirkstoffmenge beschränkt zu werden. Aus Tabelle 3 im Schreiben des Mandanten geht hervor, dass PACA-Nanopartikel, die aus einem C₂-C₆-Alkyl-2-Cyanoacrylat hergestellt werden und einen pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator enthalten (Zusammensetzungen J, L und N), aufgrund ihres Herstellungsverfahrens automatisch die erforderliche Insulin-Wirkstoffmenge von mindestens 10 Gew.-% aufweisen, wie sie im Schreiben des Mandanten als ausreichend für eine signifikante pharmakologische Wirkung definiert ist ([024]). Im

Wortlaut des Anspruchs brauchte kein Mindestwert angegeben zu werden. Falls dennoch einer genannt war, führte dies nicht zu einem Punktabzug.

3.2 Verfahrensanspruch

Maximal **24 Punkte** wurden für einen unabhängigen Verfahrensanspruch vergeben, der folgendermaßen lauten konnte:

Verfahren zur Herstellung biologisch abbaubarer Polyalkyl-2-Cyanoacrylat-Nanopartikel (PACA), die darin eingeschlossenes Insulin enthalten, umfassend folgende Schritte:

- a) Lösen einer therapeutisch wirksamen Menge Insulin in einer sauren wässrigen Lösung mit einem pH-Wert von 2 oder darunter, die einen pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator (ausgewählt aus Dextran, Chitosan oder Pektin) enthält;
- b) Mischen der wässrigen Lösung mit einem Öl und einem nichtionischen Tensid und Rühren zur Bildung einer Wasser-in-Öl-Nanoemulsion;
- c) Lösen eines C₂-C₆-Alkyl-2-Cyanoacrylatmonomers in einem organischen Lösungsmittel;
- d) langsame Zugabe der organischen Lösung des Monomers aus Schritt c zu der Nanoemulsion aus Schritt b unter ständigem Rühren, sodass die Polymerisation spontan ausgelöst wird;
- e) Fortschreitenlassen der Polymerisation und Verdampfenlassen des organischen Lösungsmittels, sodass PACA-Nanopartikel hergestellt werden;
- f) Abtrennung der Nanopartikel aus der Nanoemulsion und Reinigung der Nanopartikel.

Die Verwendung eines pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators in Schritt a ist ein wesentliches Merkmal. Fehlte dieses Merkmal, so führte dies zu einem Neuheitsmangel gegenüber dem anionischen Polymerisationsverfahren aus D2, das bei einem pH-Wert von 1,9 durchgeführt wird. In diesem Fall wurden keine Punkte vergeben.

Das Merkmal "pH-Wert von 2 oder darunter" ist entscheidend für die Bildung eines nicht kovalenten Komplexes von Insulin mit PACA ([028]).

Im Schreiben des Mandanten findet sich keine Grundlage für die generische Beanspruchung eines "pH-Werts unterhalb des isoelektrischen Punkts" für alle denkbaren metabolischen Peptide. Die Bildung eines nicht kovalenten Komplexes mit PACA ist allein auf die physikochemischen Eigenschaften des Insulins zurückzuführen und erfordert einen pH-Wert von 2 oder darunter ([029]). Außerdem würde die Beanspruchung eines "pH-Werts unterhalb des isoelektrischen Punkts" zu einem Neuheitsmangel gegenüber D2 führen, wo ein unter dem isoelektrischen Punkt von Insulin liegender pH-Wert von 5 erwähnt ist. Für einen solchen Anspruch wurden keine Punkte vergeben.

Die Beanspruchung eines breiteren pH-Bereichs von 1 bis 6 ([026]) in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator würde lediglich triviale Variationen der in D2 offenbarten anionischen Polymerisation bei einem pH-Wert von 5 oder darunter abdecken, wie im Schreiben des Mandanten demonstriert. Dies wurde mit 16 Punkten Abzug "bestraft".

Aus dem Schreiben des Mandanten geht auch hervor, dass die Bildung eines nicht kovalenten Komplexes von Insulin mit PACA auf den "Mechanismus, durch den es zur anionischen Polymerisation kommt," zurückzuführen ist ([029]). Es gibt keine Grundlage für Spekulationen, dass die nicht kovalenten Komplexe auch durch Grenzflächenpolymerisation hergestellt werden könnten. Somit sollte der Verfahrensanspruch idealerweise die Schritte a bis f des Absatzes [021] aus dem Schreiben des Mandanten umfassen oder zumindest angeben, dass die Polymerisation in Form einer "anionischen Polymerisation" erfolgt (bei der die wässrige Phase einen pH-Wert von 2 oder darunter hat und einen pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator enthält). War dieses wesentliche Merkmal nicht genannt, wurden 12 Punkte abgezogen.

Verzichtbar war hingegen das unwesentliche Merkmal von "0,5 bis 1 Gew.-%" eines pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators, bei dem es sich laut Schreiben des

Mandanten lediglich um eine normalerweise übliche Konzentration handelt ([025]). Für diese unnötige Beschränkung wurden 5 Punkte abgezogen.

Betrifft der Grund für einen Punktabzug (Fehlen eines wesentlichen Merkmals, unnötige Beschränkung oder mangelnde Klarheit) sowohl den unabhängigen Erzeugnisanspruch als auch den unabhängigen Verfahrensanspruch, so wurden die Punkte nur einmal abgezogen, und zwar beim Erzeugnisanspruch (keine Doppelbestrafung).

3.3 Abhängiger Erzeugnisanspruch (pharmazeutische orale Dosierungsform)

Maximal **8 Punkte** wurden für einen unabhängigen Erzeugnisanspruch vergeben, der auf eine pharmazeutische orale Dosierungsform gerichtet war, welche die erfindungsgemäßen insulinbeladenen PACA-Nanopartikel umfasst. Dieser konnte folgendermaßen lauten:

(Pharmazeutische) orale Dosierungsform oder (pharmazeutische) Dosierungsform zur oralen Verabreichung umfassend biologisch abbaubare insulinbeladene PACA-Nanopartikel nach Anspruch X (sowie pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe).

3.4 Anspruch auf eine medizinische Verwendung

Maximal **6 Punkte** wurden für einen unabhängigen zweckgebundenen Stoffanspruch nach Artikel 54 (4) oder (5) EPÜ vergeben, der auf die erfindungsgemäßen insulinbeladenen PACA-Nanopartikel oder eine sie umfassende pharmazeutische orale Dosierungsform zur Verwendung in einem medizinischen Behandlungsverfahren gerichtet war. Dieser konnte folgendermaßen lauten:

Biologisch abbaubare insulinbeladene PACA-Nanopartikel nach Anspruch X oder eine sie umfassende (pharmazeutische) orale Dosierungsform nach Anspruch Y zur Verwendung als Arzneimittel oder - spezieller - zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und -störungen, die mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel verbunden sind, durch orale Verabreichung oder - noch

spezieller - zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Diabetes durch orale Verabreichung.

Keine Punkte wurden abgezogen, wenn eine generischere Verwendung ("als Arzneimittel") oder eine speziellere Erkrankung ("Diabetes") im Anspruch genannt waren. Beide Optionen wurden als geeignete Ansprüche auf eine medizinische Verwendung erachtet. Waren beide Anspruchskategorien vorhanden, wurden die maximal erreichbaren 6 Punkte zwischen diesen geteilt.

Die volle Punktzahl wurde auch für einen Anspruch vergeben, der auf die insulin-beladenen PACA-Nanopartikel oder eine sie umfassende orale Dosierungsform zur Verwendung in einem Verfahren zur Verabreichung von Insulin an Patienten mit einem entsprechenden Bedarf, wie z. B. Diabetespatienten, gerichtet war. Ein solcher Anspruch wurde als eine nach Artikel 54 (5) EPÜ zulässige Zweckbindung angesehen.

Der Mandant hebt in seinem Schreiben die Verwendung der erfindungsgemäßen biologisch abbaubaren PACA-Nanopartikel zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und insbesondere Diabetes durch orale Verabreichung hervor. Wenn das wesentliche Merkmal "durch orale Verabreichung" nicht genannt war, wurden dafür 2 Punkte abgezogen, denn gerade dies ist ja die spezifische medizinische Verwendung, die durch die Erfindung bereitgestellt wird.

4. Abhängige Ansprüche

Bis zu **15 Punkte** wurden für abhängige Ansprüche vergeben, die solide Auffangpositionen boten. Zum Beispiel: Alkyl-2-Cyanoacrylatmonomere, die in Beispiel 3 die besten Ergebnisse aufweisen und nicht nur die bevorzugten Stoffe Ethyl-2-Cyanoacrylat und n-Butyl-2-Cyanoacrylat, sondern auch n-Hexyl-2-Cyanoacrylat umfassen (3 Punkte); eine bevorzugte Größenverteilung der Nanopartikel von mindestens 90 % zwischen 100 und 300 nm (2 Punkte); eine Insulin-Wirkstoffmenge von 10 bis 30 Gew.-% (2 Punkte); bestimmte pharmazeutisch akzeptable Stabilisatoren (2 Punkte); ein Gehalt von 0,5 bis 1 Gew.-% des Stabilisators in der wässrigen Lösung (1 Punkt); Tabletten oder Kapseln (1 Punkt); Beschichtung auf der

oralen Dosierungsform (2 Punkte); Behandlung von Typ-II-Diabetes (2 Punkte).

5. Beschreibung

Bis zu **15 Punkte** wurden für eine richtige Beschreibung der Erfindung vergeben, einschließlich einer Diskussion des Stands der Technik D1 (3 Punkte) und D2 (4 Punkte). Das Hauptaugenmerk sollte auf D2 liegen (den früheren Ergebnissen des Erfinders), um den im Schreiben des Mandanten beschriebenen technischen Beitrag zu identifizieren und zu erörtern, nämlich die neuen und überraschenden Eigenschaften der durch anionische Polymerisation bei einem pH-Wert von 2 oder darunter und in Anwesenheit eines pharmazeutisch akzeptablen Stabilisators hergestellten PACA-Nanopartikel im Hinblick auf eine länger anhaltende Insulinfreisetzung und die verbesserte intestinale Absorption, die es ermöglichen, über einen längeren Zeitraum nach der oralen Verabreichung eine signifikante pharmakologische Wirkung aufrechtzuerhalten. 5 Punkte wurden für eine vollständige Erörterung sämtlicher vorgenannten Aspekte unter Bezugnahme auf die vergleichende Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 1 vergeben (Zusammensetzungen J, L und N). Außerdem mussten die relevanten Passagen aus dem Schreiben des Mandanten in Bezug auf die Beschränkungen von Insulin, den pH-Wert von 2 oder darunter und die Verwendung von C₂-C₆-Alkyl-2-Cyanoacrylat und einem pharmazeutisch akzeptablen Stabilisator angepasst werden (3 Punkte).

EXAMINATION COMMITTEE I

Paper A (Chemistry) - 2016 - Marking Sheet

Category		Maximum possible
Independent claims	Product claim	32
	Method for preparing the nanoparticles	24
	Oral dosage and medical use	14
Dependent claims		15
Description		15
Total		100