(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087949 A3

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C12Q 1/68

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003419

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2004 (31.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 15 031.5	2. April 2003 (02.04.2003)	DE
103 36 511.7	8. August 2003 (08.08.2003)	DE
103 40 395.7	2. September 2003 (02.09.2003)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **SIRS-LAB GMBH** [DE/DE]; Winzerlaer Strasse 2a, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **RUSSWURM, Stefan** [DE/DE]; Von-Hase-Weg 32, 07743 Jena (DE). **REINHART, Konrad** [DE/DE]; Philosophenweg 17, 07743 Jena (DE). **SALUZ, Hans-Peter** [CH/DE]; Sophienstrasse 7, 07743 Jena (DE). **STRAUBE, Eberhard** [DE/DE]; Hermann-Löns-Strasse 58, 07745 Jena (DE). **ZIPFEL, Peter, F.** [DE/DE]; Lauensteinweg 4, 07745 Jena (DE). **DEIGNER, Hans-Peter** [DE/DE]; Martin-Luther-Strasse 23, 68623 Lampertheim (DE).

(74) Anwalt: **KAISER, Jürgen**; Winter Brandl Fürniss Hübner Röss Kaiser Polte - Partnerschaft, Alois-Steinecker-Strasse 22, 85354 Freising (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

— *mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung in elektronischer Form getrennt veröffentlicht; auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich*

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Oktober 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR RECOGNISING ACUTE GENERALISED INFLAMMATORY CONDITIONS (SIRS), SEPSIS, SEPSIS-LIKE CONDITIONS AND SYSTEMIC INFECTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ERKENNUNG AKUTER GENERALISIERTER ENTZÜNDLICHER ZUSTÄNDE (SIRS), SEPSIS, SEPSISÄHNLICHEN ZUSTÄNDEN UND SYSTEMISCHEN INFEKTIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for in vitro recognition of SIRS, sepsis and/or sepsis-like conditions. Said method enables the degree of severity to be evaluated and/or assessment during the course of therapy of sepsis and serious infections, especially sepsis-like systemic infections. The invention also relates to the use of recombinant or synthetically produced nucleic acid sequences or peptide sequences derived therefrom as a calibrator in sepsis-assays and/or in order to assess the effect and toxicity in active substance screening and/or in the production of therapeutics in order to prevent and treat SIRS, sepsis, sepsis-like systemic inflammatory conditions and sepsis-like systemic infections.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur in vitro Erkennung von SIRS, Sepsis und/oder sepsisähnlichen Zuständen, das es ermöglicht, den Schweregrad und/oder den therapiebegleitenden Verlauf von Sepsis und schweren Infektionen, insbesondere sepsisähnlichen systemischen Infektionen zu beurteilen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von rekombinant oder synthetisch hergestellten Nukleinsäuresequenzen oder davon abgeleiteten Peptidsequenzen als Kalibrator in Sepsis-Assays und/oder zur Bewertung der Wirkung und Toxizität beim Wirkstoffscreening und/oder zur Herstellung von Therapeutika zur Vorbeugung und Behandlung von SIRS, Sepsis, sepsisähnlichen systemischen entzündlichen Zuständen und sepsisähnlichen systemischen Infektionen.

WO 2004/087949 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHINNAIYAN A M ET AL.: "Molecular signatures of sepsis. Multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation" AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 159, October 2001 (2001-10), pages 1199-1209, XP008037039 cited in the application * siehe speziell Abb.2-5 * the whole document ----- -/--	2-9, 15-19, 23,25, 27,58,59

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 July 2005	= 5. 08. 2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Knehr, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COBB P J ET AL.: "Sepsis gene expression profiling: Murine splenic compared with hepatic responses determined by using complementary DNA microarrays" CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 30, 2002, pages 2711-2721, XP008037048 * siehe insbesondere Tab.1 * the whole document	2-7,9, 15-18, 22,24
X	PATHAN N ET AL.: "The complexity of the inflammatory response to meningcoccal sepsis revealed by gene expression profiling using cDNA microarrays" CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 30, no. 12, December 2002 (2002-12), page A47, XP008037050 abstract	2,3,6-9, 11, 15-19,23
X	ROWE C A ET AL: "AN ARRAY IMMUNOSENSOR FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF CLINICAL ANALYTES" ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 71, no. 2, 15 January 1999 (1999-01-15), pages 433-439, XP000825701 ISSN: 0003-2700	30-34, 36,38, 42,48, 52,53, 55,56
Y	the whole document	39
X	WIEGAND G ET AL.: "Gene expression pattern in human monocytes as a surrogate marker for systemic inflammatory response syndrome (SIRS)" MOLECULAR MEDICINE, vol. 5, 1999, pages 192-202, XP008037023 * siehe insbesondere Abb.3 * the whole document	1
X	OBERHOFFER M ET AL.: "Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 inICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points" INTENSIVE CARE MEDICINE, vol. 26, 2000, pages S170-S174, XP002307376 the whole document	57-59

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE EMBL EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY LABORATORY; 18 January 1995 (1995-01-18), WOZNEY J M ET AL.: "Homo sapiens (clone KT2) bone morphogenetic protein-1 (BMP-1) mRNA and alternatively spliced mammalian tolloid protein (mTld)" XP002307377 Database accession no. L35279 abstract -----	12,39
Y	WO 99/40434 A (INVITROGEN) 12 August 1999 (1999-08-12) * siehe insbesondere die Ansprüche, explizit Anspruch 30 * the whole document -----	1-12, 15-21, 23-39, 42-59
Y	EP 1 270 740 A (SIRS LAB GMBH) 2 January 2003 (2003-01-02) the whole document -----	1-12, 15-39, 42-59
Y	WO 03/002763 A (SIRS LAB GMBH ; REINHART KONRAD (DE); RUSSWURM STEFAN (DE); SALUZ HANS) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application the whole document -----	1-12, 15-39, 42-59
Y	HELLER R A ET AL: "Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 94, no. 94, 1997, pages 2150-2155, XP002076789 ISSN: 0027-8424 the whole document -----	1-12, 15-29, 57-59
Y	MEMBERS OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS: "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis" CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 20, 1992, pages 864-874, XP008036965 cited in the application the whole document -----	57-59

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	PRUCHA M ET AL.: "Expression profling: Toward an application in sepsis diagnostics" SHOCK, vol. 22, no. 1, 2004, pages 29-33, XP008036997 the whole document	1-12, 15-29, 57-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/003419

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-59 (partial)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
PCT/EP2004/003419

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

Invention 1: Claims 1-11, 15-38, 42-59 (in full); 12, 39 (in part)

method of in vitro recognition of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and/or sepsis-like conditions, and severe sepsis, by detection/use of a gene or gene fragment of Seq. Id. No. III.1 specific therefor, or of the corresponding expression product, as well as use of SIRS- or sepsis-specific nucleic acid sequences or derived protein or peptide sequences in sepsis assays, in screening for active ingredients, for the manufacture of therapeutic agents and for prevention and treatment of SIRS or sepsis.

Inventions 2-4168: Claims 12, 39 (in part)

...same as invention 1
Invention 2 relates to Seq. Id. No. III.2
Invention 3 relates to Seq. Id. No. III.3
...
Invention 4168 relates to Seq. Id. No. III.4168.

Inventions 4169-10410: Claims 13, 40

...same as invention 1
Invention 2 relates to Seq. Id. No. III.2
Invention 3 relates to Seq. Id. No. III.3
...
Invention 4168 relates to Seq. Id. No. III.4168.

Inventions 10411-10540: Claims 14, 41

...same as invention 1
Invention 2 relates to Seq. Id. No. III.2
Invention 3 relates to Seq. Id. No. III.3
...
Invention 4168 relates to Seq. Id. No. III.4168.

Continuation of II.2

The current claims 1-3 relate to a method defined by a desirable characteristic or property, namely "...at least one DNA that...for SIRS" (claim 1), sepsis or sepsis-like conditions (claim 2) or severe sepsis (claim 3), "...specific gene or gene fragment..." (parts b) and d) of the claims), representing essential features. According to the description (page 20, second and third paragraphs), the implementation of such claimed methods calls for cDNA molecules that are selected specifically for this purpose of detection and are immobilized on microarrays, their measured intensity signals being analyzed by means of software-based interpretations in order to draw conclusions as to the presence of SIRS or sepsis. However, it remains entirely unclear what specific genes are selected by what criteria, and further by what criteria the interpretation leads to the necesary conclusions. Furthermore, it can be deduced from the description in conjunction with the above claims that such methods employ what are known as "Lab-Arraytor" microarrays (page 23, second paragraph), special subarrays with cDNA stock specific to SIRS or sepsis. Here again, neither the claims nor the application as a whole indicates the composition of such a Lab-Arraytor microarray or subarray, what specific cDNA stock serve to identify SIRS or sepsis. Moreover, it remains entirely unclear why the expression patterns of the genes selected for such a microarray are altered in the presence of SIRS or sepsis, and to what extent this allows improved diagnostics over the prior art.
Claims 1-3 therefore encompass all nucleic acid sequences that appear suitable for identifying SIRS or sepsis, individually or in any combination. The application, however, provides support by the description (i.e. the sequence listing) (PCT Article 5) for the 10540 different nucleic acid

sequences claimed (claims 12-14) with no indication as to how many of them, and specifically which ones, possess the property serving to identify SIRS and/or sepsis. Apart from the sequence listing, only some of these 10540 sequences can be at all connected with SIRS or sepsis in terms of altered expression differences (Tables 2-9 in the description).
In the present case, claims 1-3 lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, claims 1-3 also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the method in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of claims 1-3 that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is methods that are demonstrably suitable for specific identification of SIRS or sepsis using DNA sequences generally.
The same is true of use claims 57-59, whose essential features ("recombinantly or synthetically produced nucleic acid sequences specific to SIRS or sepsis...") are likewise defined in terms of a desirable property or characteristic.
This is analogously the case for method claims 30-32 and their dependent claims: Under Articles 5 and 6, "antibodies that bind peptides or peptide fragments specific to SIRS or sepsis" are also defined by a desirable property or characteristic.
Finally, the "synthetic analogues" mentioned in claim 20 also lack support and clarity because the application does not provide a single example.
In sum, then, the search for claims 20, 30-32 and 57-59 also was limited to the parts that are defined in ways that are clear, supported and disclosed in the above sense.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/003419

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9940434 A	12-08-1999	AU 2583899 A	23-08-1999
		CA 2318175 A1	12-08-1999
		EP 1060395 A1	20-12-2000
		JP 2002502977 T	29-01-2002
		US 2002164656 A1	07-11-2002
		WO 9940434 A1	12-08-1999
EP 1270740 A	02-01-2003	EP 1270740 A1	02-01-2003
		CA 2450353 A1	09-01-2003
		CN 1522304 A	18-08-2004
		DE 10296990 T5	06-05-2004
		WO 03002763 A1	09-01-2003
		GB 2393512 A	31-03-2004
		JP 2005500834 T	13-01-2005
		US 2004259090 A1	23-12-2004
WO 03002763 A	09-01-2003	EP 1270740 A1	02-01-2003
		CA 2450353 A1	09-01-2003
		CN 1522304 A	18-08-2004
		DE 10296990 T5	06-05-2004
		WO 03002763 A1	09-01-2003
		GB 2393512 A	31-03-2004
		JP 2005500834 T	13-01-2005
		US 2004259090 A1	23-12-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/003419

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHINNAIYAN A M ET AL.: "Molecular signatures of sepsis. Multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation" AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, Bd. 159, Oktober 2001 (2001-10), Seiten 1199-1209, XP008037039 in der Anmeldung erwähnt * siehe speziell Abb.2-5 * das ganze Dokument ----- -/--	2-9, 15-19, 23,25, 27,58,59

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Juli 2005	- 5. 08. 2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Knehr, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COBB P J ET AL.: "Sepsis gene expression profiling: Murine splenic compared with hepatic responses determined by using complementary DNA microarrays" CRITICAL CARE MEDICINE, Bd. 30, 2002, Seiten 2711-2721, XP008037048 * siehe insbesondere Tab.1 * das ganze Dokument	2-7,9, 15-18, 22,24
X	PATHAN N ET AL.: "The complexity of the inflammatory response to meningcoccal sepsis revealed by gene expression profiling using cDNA microarrays" CRITICAL CARE MEDICINE, Bd. 30, Nr. 12, Dezember 2002 (2002-12), Seite A47, XP008037050 Zusammenfassung	2,3,6-9, 11, 15-19,23
X	ROWE C A ET AL: "AN ARRAY IMMUNOSENSOR FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF CLINICAL ANALYTES" ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, Bd. 71, Nr. 2, 15. Januar 1999 (1999-01-15), Seiten 433-439, XP000825701 ISSN: 0003-2700	30-34, 36,38, 42,48, 52,53, 55,56
Y	das ganze Dokument	39
X	WIEGAND G ET AL.: "Gene expression pattern in human monocytes as a surrogate marker for systemic inflammatory response syndrome (SIRS)" MOLECULAR MEDICINE, Bd. 5, 1999, Seiten 192-202, XP008037023 * siehe insbesondere Abb.3 * das ganze Dokument	1
X	OBERHOFFER M ET AL.: "Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 inICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points" INTENSIVE CARE MEDICINE, Bd. 26, 2000, Seiten S170-S174, XP002307376 das ganze Dokument	57-59

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE EMBL EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY LABORATORY; 18. Januar 1995 (1995-01-18), WOZNEY J M ET AL.: "Homo sapiens (clone KT2) bone morphogenetic protein-1 (BMP-1) mRNA and alternatively spliced mammalian tolloid protein (mTld)" XP002307377 Database accession no. L35279 Zusammenfassung	12,39
Y	WO 99/40434 A (INVITROGEN) 12. August 1999 (1999-08-12) * siehe insbesondere die Ansprüche, explizit Anspruch 30 * das ganze Dokument	1-12, 15-21, 23-39, 42-59
Y	EP 1 270 740 A (SIRS LAB GMBH) 2. Januar 2003 (2003-01-02) das ganze Dokument	1-12, 15-39, 42-59
Y	WO 03/002763 A (SIRS LAB GMBH ; REINHART KONRAD (DE); RUSSWURM STEFAN (DE); SALUZ HANS) 9. Januar 2003 (2003-01-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12, 15-39, 42-59
Y	HELLER R A ET AL: "Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 94, Nr. 94, 1997, Seiten 2150-2155, XP002076789 ISSN: 0027-8424 das ganze Dokument	1-12, 15-29, 57-59
Y	MEMBERS OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS: "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis" CRITICAL CARE MEDICINE, Bd. 20, 1992, Seiten 864-874, XP008036965 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	57-59

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	PRUCHA M ET AL.: "Expression profling: Toward an application in sepsis diagnostics" SHOCK, Bd. 22, Nr. 1, 2004, Seiten 29-33, XP008036997 das ganze Dokument	1-12, 15-29, 57-59

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/003419

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
1-59 (partial)

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

Erfindung 1: Ansprüche 1-11,15-38,42-59 (vollständig); 12,39 (partiell)

Verfahren zur in vitro Erkennung von akuten generalisierten entzündlichen Zuständen (SIRS), Sepsis und/oder sepsisähnlichen Zuständen, bzw. schwerer Sepsis, durch Nachweis/Verwendung eines hierfür spezifischen Gens/Genfragments der SEQ ID NO:III.1, bzw. des entsprechenden Expressionsprodukts, sowie Verwendung von SIRS- bzw. Sepsis-spezifischer Nukleinsäuresequenzen bzw. abgeleiteter Protein-/Peptidsequenzen in Sepsis-Assays, beim Wirkstoffscreening, zur Herstellung von Therapeutika bzw. zur Vorbeugung und Behandlung von SIRS bzw. Sepsis.

Erfindungen 2-4168: Ansprüche 12,39 (partiell)

...ibidem wie Erfindung 1
Erfindung 2 bezieht sich auf SEQ ID NO:III.2
Erfindung 3 bezieht sich auf SEQ ID NO:III.3
...
Erfindung 4168 bezieht sich auf SEQ ID NO:III.4168

Erfindungen 4169-10410: Ansprüche 13,40

...ibidem wie Erfindung 1
Erfindung 4169 bezieht sich auf SEQ ID NO:I.1
Erfindung 4170 bezieht sich auf SEQ ID NO:I.2
...
Erfindung 10410 bezieht sich auf SEQ ID NO:I.6242

Erfindungen 10411-10540: Ansprüche 14,41

...ibidem wie Erfindung 1
Erfindung 10411 bezieht sich auf SEQ ID NO:II.1
Erfindung 10412 bezieht sich auf SEQ ID NO:II.2
...
Erfindung 10540 bezieht sich auf SEQ ID NO:II.130

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Die geltenden Patentansprüche 1-3 beziehen sich auf Verfahren, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich '...wenigstens eine DNA, die ein für SIRS... 'Anspruch 1!, Sepsis und/oder sepsisähnliche Zustände... 'Anspruch 2!, bzw. schwere Sepsis... 'Anspruch 3!, ...spezifisches Gen oder Genfragment ist,...' 'Teile b) und d) der Ansprüche, entsprechend den essentiellen Merkmalen!. Gemäss der Beschreibung (Seite 20, Absatz 2 und 3) sind für die Durchführung solcher beanspruchter Verfahren spezifisch für diesen Nachweiszweck ausgewählte auf Microarrays immobilisierte cDNA-Moleküle zu verstehen, deren gemessene Intensitätssignale durch softwaregestützte Auswertungen analysiert werden, um so Rückschlüsse auf das Vorhandensein von SIRS, bzw. Sepsis zu ziehen. Es bleibt jedoch vollkommen unklar, welche spezifischen Gene nach welchen Kriterien ausgewählt werden, und weiterhin nach welchen Kriterien die Auswertung zu den erforderlichen Rückschlüssen führt. Weiterhin kann aus der Beschreibung im Zusammenhang mit obigen Patentansprüchen geschlussfolgert werden, dass in solchen Verfahren sogenannte 'Lab-Arraytor'-Mikroarrays zur Anwendung kommen (Seite 23, Absatz 2), speziell Subarrays mit für SIRS bzw. Sepsis spezifischen cDNA-Sätzen. Auch hierbei geht weder aus den Ansprüchen noch aus der gesamten Anmeldung hervor, wie sich einer solcher 'Lab-Arraytor'-Mikroarray bzw. Subarray zusammensetzt, respektive, welche spezifischen cDNAs zum Nachweis von SIRS bzw. Sepsis dienen. Weiterhin bleibt völlig unklar, warum gerade die Expressionsmuster der für einen solchen Mikroarray ausgewählten Gene beim Vorliegen von SIRS bzw. Sepsis verändert vorliegen, und inwiefern dies gegenüber dem Stand der Technik eine verbesserte Diagnostik gestattet.
Die Patentansprüche 1-3 umfassen daher sämtliche Nukleinsäuresequenzen, die zum Nachweis von SIRS bzw. Sepsis geeignet erscheinen, sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination. Die Patentanmeldung jedoch liefert lediglich Stütze durch die Beschreibung (i.e. das Sequenzprotokoll) im Sinne von Artikels 5 PCT für die igs. beanspruchten 10540 unterschiedlichen Nukleinsäuresequenzen liefert (Ansprüche 12-14), ohne irgendeinen Hinweis darauf, wieviele hiervon und speziell welche die Eigenschaft besitzen, zum Nachweis von SIRS und/oder Sepsis zu dienen. Abgesehen vom Sequenzprotokoll können lediglich einzelne dieser 10540 Sequenzen hinsichtlich veränderter Expressionsunterschiede (Tabellen 2-9 der Beschreibung) überhaupt mit SIRS bzw. Sepsis in Verbindung gebracht werden.
Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen 1-3 somit die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen 1-3 auch die in Artikels 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche 1-3, sowie deren abhängige Ansprüche limitiert, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich Verfahren unter Verwendung von DNA-Sequenzen im allgemeinen Sinn, die zum spezifischen Nachweis von SIRS bzw. Sepsis nachweislich geeignet sind.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Gleiches gilt für die Verwendungsansprüche 57-59, deren essentielle Merkmale ('...rekombinant oder synthetisch hergestellte, für SIRS bzw. Sepsis spezifische Nukleinsäuresequenzen...') ebenfalls durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft definiert werden.
Analoges gilt auch für die Verfahrensansprüche 30-32 sowie deren abhängige Anspürche: Auch '...Antikörper, welche für SIRS oder Sepsis spezifische Peptide oder Peptidfragmente binden...' werden im Sinne von Artikel 5 und 6 PCT durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft definiert.
Zuletzt fehlt auch die Stütze bzw. Klarheit für die in Anspruch 20 erwähnten '...synthetischen Analoga...', da die Anmeldung kein einziges Beispiel liefert.
Zusammengefasst wurden daher auch die Recherche der Ansprüche 20, 30-32, sowie 57-59 auf die Teile limitiert, welche im oben genannten Sinne als klar, gestützt und offenbart definiert sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT).In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/003419

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9940434	A	12-08-1999	AU	2583899 A	23-08-1999
			CA	2318175 A1	12-08-1999
			EP	1060395 A1	20-12-2000
			JP	2002502977 T	29-01-2002
			US	2002164656 A1	07-11-2002
			WO	9940434 A1	12-08-1999
EP 1270740	A	02-01-2003	EP	1270740 A1	02-01-2003
			CA	2450353 A1	09-01-2003
			CN	1522304 A	18-08-2004
			DE	10296990 T5	06-05-2004
			WO	03002763 A1	09-01-2003
			GB	2393512 A	31-03-2004
			JP	2005500834 T	13-01-2005
			US	2004259090 A1	23-12-2004
WO 03002763	A	09-01-2003	EP	1270740 A1	02-01-2003
			CA	2450353 A1	09-01-2003
			CN	1522304 A	18-08-2004
			DE	10296990 T5	06-05-2004
			WO	03002763 A1	09-01-2003
			GB	2393512 A	31-03-2004
			JP	2005500834 T	13-01-2005
			US	2004259090 A1	23-12-2004