

BUNDESPATENTGERICHT

15 W (pat) 13/01

(Aktenzeichen)

Verkündet am
1. August 2002

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend die Patentanmeldung 199 33 506.0-44

...

hat der 15. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 1. August 2002 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Kahr, des Richters Dr. Niklas, der Richterin Dr. Hock und des Richters Dr. Kellner

beschlossen:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Gründe

I

Die am 16. Juli 1999 eingereichte Patentanmeldung 199 33 506.0-44 betrifft die

"Zelluläre Aufnahme von DNA".

Sie wurde am 25. Januar 2001 in Form der Offenlegungsschrift DE 199 33 506 A1 veröffentlicht und von der Prüfungsstelle für Klasse C 07 H des Deutschen Patent- und Markenamts mit Beschluss vom 20. November 2000 zurückgewiesen.

Dem Beschluss lagen die ursprünglichen Patentansprüche 1 bis 18 zugrunde. Patentanspruch 1 hatte folgenden Wortlaut:

"1. Nukleinsäure, enthaltend eine erste Nukleotidsequenz mit mindestens einer Signalsequenz, welche die Aufnahme der Nukleinsäure in eine Zelle bewirkt."

Bezüglich der übrigen Ansprüche wird auf die Anspruchsfassung gemäß den ursprünglichen Unterlagen in der Akte verwiesen.

Der Beschluss war im wesentlichen damit begründet, dass die beschriebene technische Lehre gegenüber dem ermittelten Stand der Technik, insbesondere in Form der drei Druckschriften US 5 888 727 (1), US 5 569 754 (2) und Chem. Abstr. 125 (1996) 26997e (7) nicht neu bzw nicht erfinderisch sei und dass die ursprünglichen Unterlagen an dem Mangel fehlender stofflicher Merkmale litten.

Das gleiche gelte für die verschiedenen Teile der Anspruchsfassung mit abweichenden Patentkategorien, insbesondere für die Verfahrensansprüche 9 bis 15.

Gegen diesen Beschluss hat die Anmelderin Beschwerde eingelegt.

Mit Verfügung vom 10. Juni 2002 hat der Senat die Literaturstelle "Tinland, B.; Hohn, B.; Puchta, H.: *Agrobacterium tumefaciens* transfers single-stranded transferred DNA (T-DNA) into the plant cell nucleus. In: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1994, Vol 91, No 17, S 8000-8004" (9) in das Verfahren eingeführt. In der mündlichen Verhandlung wurde seitens des Senats eine Kopie der Literaturstelle "Dellweg, H.; Schmid, R. D.; Trommer, W. E.; Römpp Lexikon Biotechnologie, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag 1992, S 775/776" (10) überreicht.

Die Anmelderin verfolgt das Patentbegehren weiter auf der Grundlage der in der mündlichen Verhandlung überreichten Patentansprüche 1 bis 18 (Hauptantrag) bzw 1 bis 6 (Hilfsantrag).

Die Anspruchsfassung gemäß Hauptantrag unterscheidet sich lediglich jeweils am Ende der Patentansprüche 1 und 10 von der ursprünglichen Fassung, und zwar durch den Zusatz "wobei die Zelle keine menschliche Zelle ist". Sie lautet:

"1. Nukleinsäure, enthaltend eine erste Nukleotidsequenz mit mindestens einer Signalsequenz, welche die Aufnahme der Nukleinsäure in eine Zelle bewirkt, wobei die Zelle keine menschliche Zelle ist.

2. Nukleinsäure nach Anspruch 1, wobei die Nukleotidsequenz weiter mindestens eine zu transportierende zweite Nukleotidsequenz und/oder eine oder mehrere mit der ersten und/oder zweiten Nukleotidsequenz kovalent verknüpfte und/oder komplexierte

Komponenten enthält, die biologisch aktiv und keine Nukleinsäuren sind.

3. Nukleinsäure nach Anspruch 2, wobei die zu transportierende zweite Nukleotidsequenz einen für mindestens ein Polypeptid und/oder für mindestens eine Antisense-Nukleinsäure und/oder für mindestens ein Ribozym kodierenden Bereich und/oder einen oder mehrere Kontrollbereiche umfaßt.

4. Nukleinsäure nach Anspruch 3, wobei der (die) Kontrollbereich(e) einen Promotor und/oder einen Enhancer und/oder einen Operator und/oder ein Transkriptions/Translationsstartsignal und/oder ein Polyadenylierungssignal umfaßt (umfassen).

5. Nukleinsäure nach Anspruch 3 oder 4, wobei der (die) Kontrollbereich(e) zur Regulation der Expression des mindestens eine für mindestens ein Polypeptid und/oder für mindestens eine Antisense-Nukleinsäure und/oder für mindestens ein Ribozym kodierenden Bereichs befähigt ist (sind).

6. Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zelle eine Säugerzelle ist.

7. Vektor, der mindestens die Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 enthält.

8. Wirtsorganismus, der mindestens die Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder den Vektor nach Anspruch 7 enthält.

9. Verfahren zur Herstellung der Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder des Vektors nach Anspruch 7, umfassend die Schritte:

- a) Züchten des Wirtsorganismus nach Anspruch 8 in einem geeigneten Medium unter geeigneten Bedingungen und
- b) Isolieren des gewünschten Produkts aus dem Medium und/oder dem Wirtsorganismus.

10. Verfahren zur Identifizierung einer Nukleotidsequenz, die mindestens eine die Aufnahme einer Nukleinsäure in eine Zelle bewirkende Signalsequenz enthält, umfassend die Schritte:

- a) Isolieren einer Nukleinsäure, die von Zellen selektiv aus einer Vielzahl von Nukleinsäuren aufgenommen wird, wobei die Vielzahl der Nukleinsäuren Nukleotidsequenzen aufweisen, die sich mindestens teilweise voneinander unterscheiden, und
- b) Bestimmen der Nukleotidsequenz der in Schritt (a) isolierten Nukleinsäure,

wobei die Zelle keine menschliche Zelle ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Isolieren der Nukleinsäure

- (i) das Inkontaktbringen der Zellen für einen geeigneten Zeitraum mit der Vielzahl von Nukleinsäuren, wobei die Zellen

selektiv Nukleinsäuren aus der Vielzahl von Nukleinsäuren aufnehmen,

(ii) das Isolieren der Nukleinsäure-haltigen Bestandteile der Zellen,

(iii) das Detektieren der von den Zellen selektiv aus der Vielzahl der Nukleinsäuren aufgenommenen Nukleinsäuren in den Nukleinsäure-haltigen Bestandteilen der Zellen von (ii), und

(iv) das Isolieren der im Schritt (iii) detektierten, selektiv von den Zellen aufgenommenen Nukleinsäuren umfaßt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, das weiter

a) das Wiederholen der Schritte (i) bis (iv), bis sich der Anteil der aus der Vielzahl von Nukleinsäuren selektiv aufgenommenen Nukleinsäuren an den Nukleinsäure-haltigen Bestandteilen der Zellen nicht mehr ändert, wobei jeweils im Schritt (i) die im Schritt (iv) isolierten Nukleinsäuren mit den Zellen in Kontakt gebracht werden, umfaßt.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, wobei das Detektieren gleichzeitig die Amplifikation der Nukleinsäuren umfaßt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei das Detektieren eine PCR umfaßt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, das weiter ein oder mehrere Waschschrirte umfaßt.

16. Kit zur Einschleusung von Nukleinsäuren in Zellen, umfassend die Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und/oder den Vektor nach Anspruch 7 und/oder den Wirtsorganismus nach Anspruch 8.

17. Arzneimittel, enthaltend die Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder den Vektor nach Anspruch 7 und gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff und/oder ein Verdünnungsmittel.

18. Verwendung der Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder des Vektors nach Anspruch 7 oder des Wirtsorganismus nach Anspruch 8 zur Herstellung eines gentherapeutischen Arzneimittels."

Die Anspruchsfassung gemäß Hilfsantrag beschränkt sich auf die Verfahrensansprüche 10 bis 15 nach dem Hauptantrag mit angepasster Numerierung und hat folgenden Wortlaut:

"1. Verfahren zur Identifizierung einer Nukleotidsequenz, die mindestens eine die Aufnahme einer Nukleinsäure in eine Zelle bewirkende Signalsequenz enthält, umfassend die Schritte:

- a) Isolieren einer Nukleinsäure, die von Zellen selektiv aus einer Vielzahl von Nukleinsäuren aufgenommen wird, wobei die Vielzahl der Nukleinsäuren Nukleotidsequenzen aufweisen, die sich mindestens teilweise voneinander unterscheiden, und
- b) Bestimmen der Nukleotidsequenz der in Schritt (a) isolierten Nukleinsäure,

wobei die Zelle keine menschliche Zelle ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Isolieren der Nukleinsäure

(i) das Inkontaktbringen der Zellen für einen geeigneten Zeitraum mit der Vielzahl von Nukleinsäuren, wobei die Zellen selektiv Nukleinsäuren aus der Vielzahl von Nukleinsäuren aufnehmen,

(ii) das Isolieren der Nukleinsäure-haltigen Bestandteile der Zellen,

(iii) das Detektieren der von den Zellen selektiv aus der Vielzahl der Nukleinsäuren aufgenommenen Nukleinsäuren in den Nukleinsäure-haltigen Bestandteilen der Zellen von (ii), und

(iv) das Isolieren der im Schritt (iii) detektierten, selektiv von den Zellen aufgenommenen Nukleinsäuren umfaßt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, das weiter

a) das Wiederholen der Schritte (i) bis (iv), bis sich der Anteil der aus der Vielzahl von Nukleinsäuren selektiv aufgenommenen Nukleinsäuren an den Nukleinsäure-haltigen Bestandteilen der Zellen nicht mehr ändert, wobei jeweils im Schritt (i) die im Schritt (iv) isolierten Nukleinsäuren mit den Zellen in Kontakt gebracht werden, umfaßt.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei das Detektieren gleichzeitig die Amplifikation der Nukleinsäuren umfaßt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei das Detektieren eine PCR umfaßt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, das weiter ein oder mehrere Waschschrirte umfaßt."

Zur Begründung ihrer Beschwerde hat die Patentanmelderin im wesentlichen vorgetragen, der beanspruchte Gegenstand vermittele eine ausreichend klare, nacharbeitbare Lehre zum technischen Handeln; er sei neu und beruhe auch auf erfindetischer Tätigkeit.

Die Anmelderin stellt den Antrag,

den angefochtenen Beschluss aufzuheben und das Patent mit folgenden Unterlagen zu erteilen:

Hauptantrag:

Patentansprüche 1-18, überreicht in der mündlichen Verhandlung,

Hilfsantrag:

Patentansprüche 1-6, überreicht in der mündlichen Verhandlung, jeweils anzupassende Beschreibung und 1 Seite Zeichnungen mit Figur 1 vom Anmeldetag (16. Juli 1999).

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Akteninhalt verwiesen.

II

Die Beschwerde ist frist- und formgerecht eingelegt worden und zulässig (PatG § 73). Sie führte jedoch nicht zum Erfolg.

1. Die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 18 nach Hauptantrag lassen sich aus den ursprünglichen Unterlagen herleiten. Ihre Merkmale entsprechen denen der ursprünglichen Ansprüche 1 bis 18 in Verbindung mit Seite 6 Absatz 2 der Beschreibung.

Die Anspruchsfassung gemäß Hilfsantrag entspricht den ursprünglichen Ansprüchen 10 bis 15, ebenfalls in Verbindung mit Seite 6 Absatz 2 der Beschreibung.

2. Inwieweit bezüglich des Hauptantrags mit der Ergänzung des Patentanspruchs 1 durch die Formulierung "wobei die Zelle keine menschliche Zelle ist" der Mensch als Gegenstand der kritischen Ansprüche 8, 9, 16 und 18 wirksam ausgenommen wurde, und die Veröffentlichung der Anspruchsfassung insofern nicht mehr einen Verstoß gegen die guten Sitten im Sinne von PatG § 2 darstellt, kann bei der gegebenen Sachlage dahingestellt bleiben.

3. Die Gegenstände der Patentansprüche gemäß Haupt- und Hilfsantrag sind nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann, ein Biochemiker oder Chemiker mit entsprechender Erfahrung auf dem Gebiet der Gentechnik, sie ausführen könnte (PatG § 34 Abs 4):

Im einzigen ursprünglich offenbarten Ausführungsbeispiel wird ein Pool von 10^{13} Nukleinsäuren mit einer Länge von jeweils 146 Basenpaaren eingesetzt. Von den Basenpaaren sind die mittleren 100 randomisiert. Die restlichen sind in Stücken zu jeweils 23 Basenpaaren an den Enden lokalisiert und dienen als Primer zum Auffinden von in die Zielzellen eingedrungenen Nukleinsäuren sowie zu deren Amplifikation. Sie sind insoweit für alle Individuen des Pools gleich.

Nachdem keine weiteren Angaben über die Natur des eingesetzten Nukleinsäurepools gemacht werden, kommen alle statistisch möglichen Nukleinsäuren als Poolbestandteile in Frage, also bei 100 variierenden Basen 4^{100} Individuen, das sind $1,6 \times 10^{60}$ Nukleinsäuren. Daraus könnte der Fachmann $1,6 \times 10^{47}$ Pools mit

jeweils 10^{13} komplett verschiedenen Nukleinsäuren bilden und steht nun vor der Aufgabe, aus diesen diejenigen herauszufinden, die zum anmeldungsgemäß erstrebten Ergebnis führen. Dies ist auf Basis der zur Verfügung gestellten Angaben und unter der Prämisse, dass an sich genetische Veränderungen grundsätzlich eher seltene Ereignisse sind, nicht möglich.

Auch bezüglich der Wertung eines Versuchsergebnisses erhält der Fachmann mit der vorliegenden Anmeldung keine ausführbare Lehre.

Gemäß den mit Eingabe vom 23. Mai 2000 nachgereichten Versuchsbeschreibungen sind in einem Versuch an einer bestimmten Art von Wirtszellen 7 "Klone" des eingesetzten Nukleinsäurepools bevorzugt aus dem Inneren der Wirtszellen isoliert worden. Auf Befragen konnte der Vertreter der Anmelderin keinen Hinweis geben, welche Teile aus den Sequenzen dieser Klone nun als Signalsequenzen für den Eintritt in die Zellen in Frage kämen. Insoweit entbehrt die Anmeldung selbst unter Berücksichtigung der nachgereichten Beispiele jeder strukturellen Information über das Lösungsprinzip zur gestellten Aufgabe, nämlich Nukleinsäuren zur Verfügung zu stellen, die aufgrund einer auf ihrem Strang befindlichen Teilsequenz in der Lage sind, in Zellen einzudringen (vgl. Beschreibung, S 2, zweiter Absatz, letzter Satz).

Die Anmeldung vermittelt also im Umfang des Hauptantrags in Ansprüchen und Beschreibung keine nacharbeitbare Lehre zum technischen Handeln.

Das gleiche gilt auch für das mit dem Hilfsantrag beanspruchte Verfahren:

Auch ein Nacharbeitungsversuch nach der Lehre von Beschreibung und Verfahrensansprüchen gemäß Hilfsantrag führt nicht mit hinreichender Aussicht zum Erfolg, weil es sowohl an der ausreichenden Definition des einzusetzenden Nukleinsäurepools als auch an der strukturellen Identifizierbarkeit der Produkte fehlt.

4. Sollte demgegenüber die im Verlauf der mündlichen Verhandlung zur Diskussion gestellte Aussage des Vertreters der Anmelderin greifen, dass die anmeldungsgemäßen Versuche an sich mit jedem Genpool der angegebenen Größe, unabhängig von seiner Art und seiner Herkunft, zum Erfolg führen, so mangelt es den anmeldungsgemäßen Nukleinsäuren nach Hauptantrag an der Neuheit:

In "Dellweg, H.; Schmid, R. D.; Trommer, W. E.; Römpp Lexikon Biotechnologie. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag 1992, S 775/776" (10) ist unter dem Stichwort "Transformation" ausgeführt, die Genübertragung durch freie, lösliche DNA-Fragmente, ohne Vektor oder Zellkontakt, auf ein Empfängerbakterium könne mit einer Wahrscheinlichkeit von $1:10^6$ stattfinden. Nachdem die freien DNA-Fragmente außer mehr oder weniger großen Sequenzteilen kein wirksames Prinzip zur Verfügung haben, muss das Eindringen in die Zelle zwangsläufig durch ein solches Sequenzteil induziert sein. Damit ist der Gegenstand des geltenden Patentanspruchs 1 in allen seinen Merkmalen vorbeschrieben.

Selbst wenn in (10) die Mithilfe von anderen, an die DNA angelagerten Substanzen zum Eindringen in die Bakterienzelle zwar vorausgesetzt, aber nicht erwähnt sein sollte, würde dieser Sachverhalt dem Anmeldungsgegenstand, nämlich in Form des Patentanspruchs 2 neuheitsschädlich entgegenstehen. Von ihm sind nämlich auch Komplexe von anmeldungsgemäßer DNA mit anderen Komponenten umfasst, die "biologisch aktiv und keine Nukleinsäuren sind".

Auch das mit dem Hilfsantrag beanspruchte Verfahren ist nicht neu. Es ist durch die Lehre in "Tinland, B.; Hohn, B.; Puchta, H.: Agrobacterium tumefaciens transfers single-stranded transferred DNA (T-DNA) into the plant cell nucleus. In: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1994, Vol 91, No 17, S. 8000-8004" (9) vorbeschrieben.

Dort wurde die "transferierte DANN", enthaltend eine Nukleotidsequenz, die eine die Aufnahme in die Zelle bewirkende Signalsequenz enthält (vgl (9) S 8000 liSp Absatz 2 Z 10-11), und aus einer Vielzahl von sich voneinander unterscheidenden

Nukleinsäuren des Agrobacteriums tumefaciens in die Zellen des Wirtsorganismus aufgenommen wurde, aus den Zellen des Wirtsorganismus isoliert und offensichtlich anhand ihrer Sequenz identifiziert. Die Merkmale des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag sind damit sämtlich vorbeschrieben.

5. Die Nukleinsäuren gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag sind daher mangels Nacharbeitbarkeit ihrer Herstellung bzw mangels Neuheit nicht patentfähig. Mit diesem Patentanspruch 1 fallen auch die Patentansprüche 2 bis 18 (vgl BGH GRUR 1997, 120 - Elektrisches Speicherheizgerät).

6. Ebenso ist das Verfahren gemäß Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag je nach den unterstellten Prämissen nicht ausführbar oder mangels Neuheit nicht patentfähig. Mit diesem Patentanspruch 1 fallen die Patentansprüche 2 bis 6.

Kahr

Niklas

Hock

Kellner

Pü