



# BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 22/02

---

(AktENZEICHEN)

Verkündet am  
8. April 2003

...

## BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend die Patentanmeldung 196 08 687.6-41

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 8. April 2003 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Schröder sowie der Richter Dr. Wagner, Harrer und der Richterin Dr. Proksch-Ledig

beschlossen:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

## Gründe

### I.

Mit dem angefochtenen Beschluß vom 8. November 2001 hat die Prüfungsstelle für Klasse C 12 Q des Deutschen Patent- und Markenamtes die Patentanmeldung 196 08 687.6-41 mit der Bezeichnung

"Verfahren und Test-Kit für den nichtradioaktiven, enzymatischen Nachweis von Reverser Transkriptase"

aus Gründen des Bescheides vom 6. Juni 2000 gemäß § 48 PatG zurückgewiesen.

Dem Beschluß liegen die Patentansprüche 1 bis 16 vom 20. Oktober 1999 zugrunde, von denen der Anspruch 1 wie folgt lautet:

"Verfahren und Test-Kit zum nicht-radioaktiven, enzymatischen Nachweis von Reverser Transkriptase, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) ein magnetisch sukzessiv separierbarer und dispergierbarer Partikel-Primer-Template-Komplex (PPT-Komplex), der aus magnetischen Partikeln, daran immobilisierten Reaktions-Primern und Reaktions-Templates zusammengesetzt ist, hergestellt wird;
- b) der PPT-Komplex mit der zu analysierenden Probe vorinkubiert wird

- c) anschließend mit Biotin markierten deoxy-Nukleotidtriphosphaten in einem Reaktionspuffer inkubiert wird und
- d) die neu synthetisierte cDNA im magnetisierbaren PPT-cDNA-Komplex mittels Streptavidin/Avidin konjugiertem Markerenzym nach Zugabe entsprechender Substrate nachgewiesen wird."

Wegen der sich anschließenden Ansprüche 2 bis 16 wird auf den Inhalt der Akten verwiesen.

Im Bescheid vom 6. Juni 2000 und dem darin zitierten Erstbescheid vom 7. November 1996 war beanstandet worden, das beanspruchte Verfahren beruhe ua in Hinblick auf die Entgegenhaltungen

- (1) WO 90/06373 A1 und
- (2) J Virol Methods 1992, 40, S 145 bis 154

nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Aus (2) sei bereits ein Verfahren zum nicht-radioaktiven, enzymatischen Nachweis von reverser Transkriptase bekannt. Vom anmeldungsgemäßen Verfahren unterscheide sich dieses im wesentlichen dadurch, daß dort als Festphasen Mikrotiter-Platten anstelle von magnetischen Partikeln eingesetzt würden. Die Verwendung von magnetischen Partikeln sei dem Fachmann jedoch bestens geläufig, wie ua der Entgegenhaltung (1) entnommen werden könne. Auch der zusammen mit den neuen Patentansprüchen 1 bis 16 vorgelegte Vergleichsversuch sei nicht dazu geeignet, die erfinderische Tätigkeit zu stützen. Das mit diesem erhaltene Ergebnis falle für den Fachmann nämlich erwartungsgemäß aus, nachdem zur Bestimmung der Aktivität der reversen Transkriptase ein PPT-Komplex ohne immobilisierte Matrix (poly(rA)) mit einem PPT-Komplex mit immobilisierter Matrix verglichen werde und die bekannten RNA-ab-

hängigen DNA-Polymerasen der Retroviren einen Primer nur dann verlängern könnten, wenn dieser an eine Matrix gebunden sei.

Gegen diesen Beschluß richtet sich die Beschwerde der Anmelderin.

Im Rahmen der mündlichen Verhandlung trägt sie insbesondere, daß beim vorliegend beanspruchten Verfahren ein vorgefertigter PPT-Komplex eingesetzt werde. Die Verwendung derartiger, vielleicht schon Jahre zuvor hergestellter, fertiger Komplexe in einem Verfahren zum Nachweis von reverser Transkriptase sei aus dem Stand der Technik nicht bekannt. Auch die Entgeghaltung (1) vermöge dem Fachmann keine entsprechende Lehre zu vermitteln. Vorgegeben würden dort lediglich Partikel-Template-Komplexe, während der Primer selbst erst beim Start der Reaktion zugegeben werde. So bestehe zwar die Möglichkeit, daß sich unmittelbar vor Beginn der Reaktion ebenfalls immobilisierte Primer-Template-Komplexe bildeten, diese seien aber in keiner Weise mit den vorgefertigten Komplexen, wie sie im geltenden Patentanspruch 1 angegeben werden würden, gleich zu setzen. Eine derartige Vorgehensweise habe nämlich zur Folge, daß sich aufgrund der unterschiedlichen Möglichkeiten, die es für eine Hybridisierung zwischen Primer und Template gebe, keine einheitliche Spezies von PPT-Komplexen bilden könne, die so aber mit den anmeldungsgemäß genannten, von vornherein fertigen Komplexen vorliege.

Die Anmelderin beantragt

den angefochtenen Beschluß aufzuheben und das Patent zu erteilen auf der Grundlage der Patentansprüche 1 bis 16 sowie Beschreibung und Abbildungen 1 bis 5, jeweils vom 20. Oktober 1999.

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Akteninhalt verwiesen.

## II.

Die Beschwerde der Anmelderin ist zulässig (§ 73 PatG); sie kann aber nicht zum Erfolg führen.

Von Seiten des Senates bestehen keine Bedenken bezüglich der ursprünglichen Offenbarung der im Patentanspruch 1 beanspruchten Merkmale. Das Verfahren ist gegenüber der durch die Entgegenhaltungen vermittelten Lehre auch neu. Die Beschwerde ist aber zurückzuweisen, weil das beanspruchte Verfahren jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Der Anmeldung liegt sinngemäß die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum direkten und funktionellen routinemäßigen Nachweis von Retroviren mittels möglichst einfachen, verlässlichen und empfindlichen Methoden zur Verfügung zu stellen. Das Verfahren soll es ermöglichen, den Nachweis von Retroviren aus komplexen biologischen Proben, zB Körperflüssigkeiten, zu führen, den Einsatz radioaktiver Komponenten zu vermeiden, die unzureichende Sensitivität nicht-radioaktiver Verfahren bzw von Verfahren, bei denen die Hybridisierung von Primer und Template nicht kontrolliert erfolgt, zu verbessern sowie die routinemäßige Handhabung und Durchführung kinetischer Messungen zu erleichtern (vgl geltende Unterlagen S 4 Z 11 bis S 5 Z 85).

Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt die Anmelderin das im Anspruch 1 angegebene Verfahren zum nicht-radioaktiven, enzymatischen Nachweis reverser Transkriptase vor, bei dem ein magnetisch sukzessiv separierbarer Partikel-Primer-Template (PPT)-Komplex, nach der Vorinkubation mit der zu analysierenden Probe, mit Biotin markierten desoxy-Nukleotidtriphosphaten zur Reaktion gebracht wird und die dabei neu synthetisierte cDNA im magnetisierbaren PPT-cDNA-Komplex mittels Streptavidin/Avidin konjugierten Markerenzymen nach Zugabe entsprechender Substrate nachgewiesen wird.

Die Bereitstellung eines Verfahrens gemäß geltendem Patentanspruch 1 liegt in Hinblick auf den mit den Entgegenhaltungen (1) und (2) vermittelten Stand der Technik nahe. So war dem Fachmann am Anmeldetag aus (1) bereits ein Verfahren zum Nachweis der enzymatischen Aktivität von beispielsweise reverser Transkriptase bekannt, das aufgrund der Verwendung von immobilisierten Primer-Template-Komplexen nicht nur mit einer beträchtlichen Vereinfachung, sondern auch mit einer Erhöhung der Sensitivität verbunden ist. Bei dem in dieser Druckschrift beschriebenen Verfahren wird die zu analysierende Probe mit einem immobilisierten Template (Matrize) und einer Lösung, die ein zum Template komplementäres radioaktiv-markiertes desoxy-Nukleotidtriphosphat enthält, zur Reaktion gebracht. Das Template kann dabei von Beginn an in einer Form eingesetzt werden, die zusätzlich einen Primer (Starter-Molekül) umfaßt. Als weitere Maßnahme, die zur Vereinfachung der Arbeitsabläufe - in diesem Fall der besseren Handhabbarkeit von Trennungsschritten - führt, offenbart (1) darüber hinaus magnetische Partikel als feste Träger der Template-Moleküle. Eine bevorzugte Ausführungsform des mit (1) beschriebenen Verfahrens stellt ferner die Vorgabe dar, den immobilisierten Primer-Template-Komplex mit der zu analysierenden Probe einer ersten Inkubation zu unterziehen. Mit dieser Vorgehensweise gelingt es, die zu bestimmende reverse Transkriptase gleichfalls am Primer-Template-Komplex zu immobilisieren. So können in der Folge Faktoren, die die Nachweis-Reaktion stören könnten, mittels Waschvorgängen entfernt werden, ohne daß mit einem Verlust von Reaktanten zu rechnen ist. Damit ermöglicht es diese Verfahrensmaßnahme, reverse Transkriptase auch in Proben aus dem klinischen Bereich, wie Seren oder Lymphozyten-Extrakten, direkt nachzuweisen (vgl Ansprüche 1 bis 3 und 9 iVm Beschreibung S 1 Z 2 bis 13, S 5 Z 1 bis 11, Z 14 bis 32 und Z 38 bis S 6 Z 37, S 10 Z 20 bis 37, S 12 Z 2 bis 4 sowie S 19 Z 22 bis 37).

Somit sind dem Fachmann mit der Entgegenhaltung (1) nicht nur die im geltenden Patentanspruch 1 angegebenen Verfahrensmaßnahmen a) bis c) bekannt, er kennt auch die da mit verbundenen Vorteile. Vor die Aufgabe gestellt, das aus (1) bekannte Verfahren nun auch hinsichtlich der Praktikabilität dahingehend zu ver-

einfachen, den Nachweis der reversen Transkriptase ohne die Verwendung radioaktiv-markierter Komponenten durchzuführen, und zur Lösung dieses Problems sodann die im geltenden Patentanspruch 1 angegebenen Verfahrensmaßnahmen c) und d) vorzuschlagen, kann angesichts der mit der Entgeghaltung (2) vermittelten Lehre aber nicht als erfinderische Tätigkeit angesehen werden.

Dieses Dokument gibt dem Fachmann nämlich bereits den Hinweis, daß die aus dem Stand der Technik bekannten, als nachteilig betrachteten radioaktiven Markersysteme zum Nachweis von reverser Transkriptase durch ein nicht-radioaktives Markersystem ersetzt werden können. Als nicht-radioaktives Markersystem wird dabei gleichfalls das mit den Merkmalen c) und d) des geltenden Patentanspruches 1 angegebene System aus Biotin markierten desoxy-Nukleotidtriphosphaten, Streptavidin konjugierten Markerenzymen und für die Detektion geeigneten Substraten genannt. Auf diesem Wege kann gemäß (2) nun nicht nur der Einsatz von radioaktivem Material vermieden werden und damit die Handhabbarkeit des Test-Systems vereinfacht werden, ein solchermaßen modifiziertes Nachweis-System eignet sich auch zur Durchführung von Screening-Verfahren und weist darüber hinaus eine höhere Empfindlichkeit bei der Bestimmung der Enzym-Aktivität auf, wenn gleichzeitig immobilisierte Primer-Template-Komplexe zur Anwendung kommen (vgl. S 145 "Summary", S 146 Abs 2, S 147/148 übergreifender Absatz, S 151/152 übergreifender Absatz und S 153 Abs 2).

Angesichts dieses Sachverhaltes ergibt sich die Bereitstellung des beanspruchten Verfahrens bei der gegebenen Aufgabenstellung, ein nicht-radioaktives Verfahren zum direkten und funktionellen routinemäßigen Nachweis von Retroviren mittels möglichst einfachen, verlässlichen und empfindlichen Methoden zur Verfügung zu stellen, daher durch eine Zusammenschau der Entgeghaltungen (1) und (2). Dem Fachmann war nämlich nicht nur sowohl aus der Druckschrift (1) als auch aus der Druckschrift (2) bekannt, daß für ein Test-System zum Nachweis von reverser Transkriptase bereits dann eine Vereinfachung hinsichtlich der routinemäßigen Handhabung sowie eine Erhöhung der Empfindlichkeit zu erwarten ist, wenn

von immobilisierten Primer-Template-Komplexen ausgegangen wird, ihm war aus (2) auch bekannt, daß ein radioaktives Markersystem, wie es in (1) genannt wird, ohne weiteres durch ein nicht-radioaktives Markersystem bestehend aus Biotin markierten desoxy-Nukleotidtriphosphaten, Streptavidin konjugierten Markerenzymen und für die Detektion geeigneten Substraten, ersetzt werden kann. Nachdem (1) dem Fachmann darüber hinaus den Hinweis vermittelt, daß die Handhabbarkeit des Test-Systems und die Zuverlässigkeit sowie Empfindlichkeit des Nachweises dann weitere Verbesserungen erfahren, wenn magnetische, dadurch einfach separierbare Teilchen als feste Träger des Komplexes eingesetzt werden und wenn vor Beginn der Reaktion der Primer-Template-Komplex mit der zu analysierenden Probe vorinkubiert wird, sind die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Vorteile von vornherein zu erwarten gewesen (vgl geltende Unterlagen S 7 Z 179 bis 203). Eine erfinderische Leistung kann in der Bereitstellung des im geltenden Anspruch 1 angegebenen Verfahrens daher nicht gesehen werden.

Dem Argument der Anmelderin, (1) vermittele dem Fachmann nicht die Lehre einen bereits vorgefertigten Partikel-Primer-Template-Komplex in einem Verfahren zum Nachweis reverser Transkriptase einzusetzen, weil sich der in Rede stehende Komplex gemäß dieser Entgegenhaltung erst mit Beginn der Nachweisreaktion in unkontrollierter Weise bilde, vermag sich der Senat nicht anzuschließen. Nach (1) wird nämlich nicht nur vorgeschlagen, das Template dann modifiziert mit einem Primer bereitzustellen, wenn die Anwesenheit eines Starter-Moleküls erforderlich ist, dieses Dokument enthält darüber hinaus auch Angaben zur Herstellung von immobilisierten Primer-Template-Komplexen, die getrennt und unabhängig von der Enzym-Nachweis-Reaktion erfolgt. Damit umfaßt das mit (1) angegebene Verfahren gleichfalls die Verwendung von vorgefertigten Partikel-Primer-Template-Komplexen (vgl Beschreibung S 12 Z 2 bis 4 iVm S 13 Z 27 bis 31 und S 19 Z 22 bis 37). Ein die erfinderische Tätigkeit begründender Schritt kann im Ergreifen dieser in Rede stehenden Maßnahme daher nicht gesehen werden.



Der Anspruch 1 ist daher nicht gewährbar. Weil über den Antrag der Anmelderin nur insgesamt entschieden werden kann, müssen die Ansprüche 2 bis 16 das Schicksal des Anspruches 1 teilen.

Bei dieser Sachlage war die Beschwerde zurückzuweisen.

Schröder

Wagner

Harrer

Proksch-Ledig

Pü