



BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 308/06

(Aktenzeichen)

Verkündet am
27. Februar 2009

...

BESCHLUSS

In der Einspruchssache

betreffend das Patent 103 50 474

...

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 27. Februar 2009 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Schröder, des Richters Harrer sowie der Richterinnen Dr. Proksch-Ledig und Dr. Münzberg

beschlossen:

Das Patent 103 50 474 wird mit folgenden Unterlagen beschränkt aufrechterhalten:

Patentansprüche 1 bis 9,
Beschreibung Seiten 2 bis 19 und
1 Blatt Zeichnungen, Figur 1

sämtlich überreicht in der mündlichen Verhandlung am 27. Februar 2009.

Gründe

I

Die Erteilung des Patents 103 50 474 mit der Bezeichnung

„Verfahren zur Selektion von Biomolekülen aus Varianten-Bibliotheken
von Biomolekülen“

ist am 29. September 2005 veröffentlicht worden.

Gegen dieses Patent ist am 29. Dezember 2005 Einspruch erhoben worden. Der Einspruch ist auf die Behauptung gestützt, dass der Gegenstand des Streitpatents nicht neu sei bzw. nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe und nicht in nacharbeitbarer Weise offenbart sei.

Dazu verweist die Einsprechende im Rahmen der mündlichen Verhandlung nur noch auf die Druckschriften

- D1 WO 92/18645 A1
- D7 U. Kettling, A. Koltermann und M. Eigen, „Evolutionary Biotechnology - Reflections and Perspectives“, Current Topics in Microbiology and Immunology 1999, Vol. 243, S. 173-186 und
- D14 F.H. Arnold und G. Georgiou, „Directed Enzyme Evolution“, Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2003, aus der Reihe Methods in Molecular Biology, Vol. 230, S. 117-125.

Die Einsprechende beantragt

das Patent zu widerrufen.

Die Patentinhaberin beantragt

das Patent beschränkt aufrechtzuerhalten mit den in der mündlichen Verhandlung überreichten Unterlagen.

Sie tritt dem Vorbringen der Einsprechenden in allen Punkten entgegen und macht im Wesentlichen geltend, dass der nunmehr beanspruchte Gegenstand sowohl in nacharbeitbarer Weise offenbart sei, als auch gegenüber dem druckschriftlichen Stand der Technik neu sei und auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

Der geltende Patentanspruch 1 lautet:

Verfahren zur Selektion von Biomolekülen aus Varianten-Bibliotheken von Biomolekülen umfassend die Schritte:

- a.) (i) Herstellung einer Varianten-Bibliothek bestehend aus einer Anzahl (B_0) von Varianten der für das Biomolekül codierenden Gensequenz, und
- (ii) Überführen der Varianten-Bibliothek in einen Organismus, wodurch einzelne Klone des Organismus entstehen, wobei jeder Klon jeweils eine Variante der für das Biomolekül codierenden Gensequenz enthält;
- b.) Aufteilung der Klone in eine Anzahl von Kompartimenten (W_0), die mindestens um einen Faktor 10 kleiner ist als die Anzahl (B_0) der in der Varianten-Bibliothek enthaltenen Varianten, wobei jedes Kompartiment eine Teilbibliothek enthält, die $K_0 = B_0/W_0$ Varianten enthält;
- c.) (i) Vervielfältigung der Teilbibliothek in den Kompartimenten durch Wachstum der Organismen bis zu einer Individuen-Anzahl $V_0(x)$ zum Zeitpunkt x pro Kompartiment, wobei die Individuen-Anzahl $V_0(x)$ dividiert durch die Klonanzahl pro Kompartiment K_0 den Vervielfältigungsfaktor $F_0(x)$ pro Klon ergibt,
- (ii) Konservierung eines Anteils der Teilbibliotheken auf Ebene der Organismen zum Zeitpunkt x unter Beibehaltung der Kompartiment-Zuordnung,
- (iii) Produktion von Biomolekülen in den Kompartimenten, und

- (iv) Test der in den einzelnen Kompartimenten erhaltenen Biomoleküle auf eine bestimmte biokatalytische Aktivität (Phänotyp), wobei aus dem beobachteten Phänotyp keine direkten Rückschlüsse auf den Genotyp möglich sind;
- d.) Auswahl mindestens eines Kompartiments, in dem Biomoleküle enthalten sind, welche die gewünschte biokatalytische Aktivität erfüllen;
- e.) Aufteilung der Teilbibliothek, die in dem in Schritt d.) ausgewählten Kompartiment enthalten ist, in weitere Kompartimente ausgehend von dem in Schritt c.)(ii) konservierten Anteil der Teilbibliothek; Verdünnung der Teilbibliothek auf Ebene der Organismen anhand des Faktors $F_0(x)$, so dass in einem gegebenen Volumen jeder in dem Kompartiment enthaltene Klon statistisch bis zu einer Anzahl $X < W_0$ vorkommt, und Aufteilung dieses Volumens auf neue Kompartimente der Anzahl W_1 , wobei die neue Klonzahl pro Kompartiment $K_1 = X \cdot K_0 / W_0$ beträgt; und
- f.) n-faches Wiederholen der Schritte c.) bis e.) bis in jedem Kompartiment nur noch maximal eine Variante ($K_n \leq 1$) der für das Biomolekül codierenden Gensequenz enthalten ist.

Wegen weiterer Einzelheiten, insbesondere zum Wortlaut der Patentansprüche 2 bis 9, wird auf den Akteninhalt verwiesen.

II

1. Der Einspruch ist frist- und formgerecht erhoben und mit Gründen versehen. Er ist somit zulässig und führt zu dem im Tenor angegebenen Ergebnis.

2. Die geltenden Patentansprüche 1 bis 9 sind zulässig.

Anspruch 1 geht inhaltlich auf die ursprünglichen Ansprüche 1 und 4 sowie Seite 5, Z. 26 bis 29, Seite 6, Z. 17 bis 26, Seite 7, Z. 13/14 und Z. 17 bis 23 sowie Seite 8, Z. 10 bis 17 der Erstunterlagen bzw. auf die erteilten Ansprüche 1 und 4, sowie Abs. 0026, 0027, 0029 und 0032 der Patentschrift zurück. Die geltenden Ansprüche 2 und 3 gehen auf die ursprünglichen Ansprüche 2 und 3 bzw. auf die erteilten Ansprüche 2 und 3 zurück. Die geltenden Ansprüche 4 bis 6 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 5 bis 7 bzw. den erteilten Ansprüchen 5 bis 7, die geltenden Ansprüche 7 und 8 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 9 und 10 bzw. den erteilten Ansprüchen 9 und 10. Der geltende Anspruch 9 entspricht dem ursprünglichen Anspruch 12 bzw. dem erteilten Anspruch 12. Die Ansprüche sind auch sonst nicht zu beanstanden.

3. Das Patent offenbart die Erfindung so deutlich und vollständig, dass ein Fachmann sie ausführen kann.

Die einzelnen Verfahrensschritte sind im geltenden Anspruch 1 des Streitpatents eindeutig definiert, einschließlich dem unter Merkmal c.)(iv) beschriebenen Screening-Test, der nach Überzeugung des Senats zweifelsfrei auf einer Entkopplung von Phäno- und Genotyp basiert. Zudem wird die Ausführbarkeit des beanspruchten Verfahrens durch das in der Beschreibung gezeigte Ausführungsbeispiel belegt.

Die Einsprechende ist zwar der Auffassung, dass dieses Beispiel nicht geeignet sei, die Ausführbarkeit für alle unter dem geltenden Anspruch 1 des Streitpatents subsumierbaren Selektionsverfahren zu belegen, da das patentgemäße Verfahren im gezeigten Beispiel lediglich auf eine Varianten-Bibliothek angewendet werde, die nur eine biokatalytisch aktive Variante unter ansonsten inaktiven Varianten enthalte. Werde das patentgemäße Verfahren jedoch auf Varianten-Bibliotheken angewandt, die zahlreiche Varianten mit unterschiedlicher biokatalytischer Aktivität enthielten, wäre nach ihrer Ansicht mit den im anmeldungsgemäßen Ausführungs-

beispiel genannten Bedingungen keine erfolgreiche Selektion von Biomolekülen möglich.

Dieser Argumentation der Einsprechenden kann sich der Senat nicht anschließen. Zum einen stellt es keinen Einspruchs- bzw. Nichtigkeitsgrund dar, wenn Patentansprüche über einen der Erfindung angemessenen Umfang hinausgehen (vgl. Schulte, PatG, 8. Auflage, § 34 Rdn. 147 und BGH GRUR 2004, 47 Ls. 2, 48 (II6) - blasenfreie Gummibahn I). Zum anderen gilt die Ausführbarkeit gemäß ständiger Rechtsprechung dann als gegeben, wenn sich die Angaben, die zur Ausführung der Erfindung erforderlich sind, aus dem Inhalt der Patentschrift insgesamt ergeben, wobei es genügt, wenn in einem Ausführungsbeispiel ein gangbarer Weg nacharbeitbar offenbart ist (vgl. BGH GRUR 2003, 223 Ls., 225 (I4) – Kupplungsvorrichtung II, BGH GRUR 1987, 231, 232 (II3c) – Tollwutvirus sowie BGH GRUR 2001 813 Ls., 817 (IV) – Taxol). Das ist auch vorliegend der Fall.

Mit dem patentgemäßen Ausführungsbeispiel wird nämlich ein gangbarer Weg zur Selektion biokatalytisch aktiver Biomoleküle beschrieben. Die Einsprechende hat die Nacharbeitbarkeit dieses Beispiels auch nicht bestritten. Da im patentgemäßen Beispiel zusätzlich zu den im geltenden Anspruch 1 des Streitpatents genannten verfahrenstechnischen Maßnahmen experimentelle Parameter, wie z. B. die Inkubationsdauer der biokatalytisch aktiven Biomoleküle mit den Substraten angegeben sind und in der Beschreibung auf die Zuordnung von Aktivitätswerten zu den jeweiligen Kompartimenten hingewiesen wird, kann das patentgemäße Verfahren durch Optimierung dieser Parameter unter zumutbarem Aufwand auch an den jeweiligen Einzelfall angepasst werden (vgl. geltende Unterlagen, Abs. 0035 und 0058 i. V. m. Figur 1).

Die diesbezüglichen Einwände der Einsprechenden sind somit unbegründet.

4. Die Neuheit des Verfahrens nach dem geltenden Patentanspruch 1 ist gegeben. Sie ist in der mündlichen Verhandlung auch nicht mehr in Abrede gestellt worden. Da die Überprüfung durch den Senat zu keinem anderen Ergebnis führt, erübrigen sich nähere Ausführungen hierzu.

5. Das Selektionsverfahren nach dem geltenden Patentanspruch 1 beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Dem Streitpatent liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Identifizierung von Biomolekülen in Varianten-Bibliotheken von Biomolekülen bereitzustellen (vgl. geltende Unterlagen, Abs. 0005).

Die Aufgabe wird durch das im geltenden Anspruch 1 des Streitpatents beschriebene Selektionsverfahren gelöst.

Anregungen, mit denen der Fachmann ohne erfinderische Tätigkeit zum streitpatentgemäßen Verfahren gelangen konnte, findet er weder in der Druckschrift D1, noch in der Entgegenhaltung D14. Auch durch eine Zusammenschau der genannten Druckschriften wird das patentgemäße Verfahren für den Fachmann nicht nahegelegt.

Der Inhalt der D1, die als nächstkommender Stand der Technik anzusehen ist, lehrt evolutive Strategien zur Identifizierung von neuen Biomolekülen, die auf einer Kombination von verfahrenstechnischen Maßnahmen wie Mutagenese, Vervielfältigung, Kompartimentierung, Selektion und Verdünnung basieren, einschließlich der mathematischen Algorithmen welche diesen Verfahrensschritten zugrunde liegen (vgl. D1, Anspruch 1 i. V. m. Figur 1). Dem Fachmann sind folglich die unter den Merkmalen a.)(i), b.), c.)(i), d.), e.) und f.) des geltenden Anspruchs 1 gemäß Streitpatent genannten evolutiven Verfahrensschritte bekannt.

Die D1 enthält jedoch keine Hinweise dahingehend, die Selektion positiver Varianten in einem solchen Verfahren mittels eines reinen Phänotyp-Screenings und damit unter Entkopplung von Phäno- und Genotyp, wie unter Merkmal c.)(iv) des geltenden Anspruchs 1 gemäß Streitpatent angegeben, durchzuführen.

Die Selektion der Biomoleküle wird in der Druckschrift D1 nämlich nur anhand von Polysomen beschrieben, die aufgrund spezifischer Bindungseigenschaften zu

bestimmten Molekülen wie Rezeptoren oder Antikörpern nachgewiesen werden können (vgl. D1, S. 7, Abs. 3). In den Polysomen liegt aber eine direkte Kopplung von Translationsprodukten und der dafür codierenden RNA und somit eine kovalente Verknüpfung von Phäno- und Genotyp vor. Im einzigen Beispiel der ansonsten sehr allgemein formulierten Entgegnung D1 wird somit die Notwendigkeit einer Phäno-/Genotyp-Kopplung bei der Selektion positiver Varianten nach dem dort beschriebenen Verfahren deutlich herausgestellt. Die D1 vermittelt dem Fachmann daher lediglich die Lehre, dass bei der Selektion eine Phäno-/Genotyp-Kopplung erforderlich ist. Anregungen dahingehend, auf eine Kopplung von Phäno- und Genotyp beim Screening nach neuen Biomolekülen in einem evolutiven Verfahren wie dem Verfahren gemäß Patentanspruch 1 zu verzichten, werden dem Fachmann in der Entgegnung D1 nicht gegeben.

Vielmehr führt die in der D1 aus dem darin gezeigten Beispiel gezogene Schlussfolgerung, dass mit einer solchen Phäno-/Genotyp-Kopplung die Effizienz des Selektionsschrittes gesteigert werden kann, von der im Streitpatent ergriffenen Maßnahme eines reinen Phänotyp-Screenings weg (vgl. D1, S. 14, Abs. 2, vorletzter Satz).

Die Einsprechende hat in diesem Zusammenhang vorgetragen, dass es im Hinblick auf den Inhalt der D1 für den Fachmann dennoch auch auf der Hand gelegen habe, bei den Selektionsschritten eines evolutiven Verfahrens auf die Kopplung von Phäno- und Genotyp zu verzichten, da in der D1 darauf hingewiesen werde, dass die darin beschriebene Kompartimentierungsstrategie zur hierarchischen Parallelführung von Mutantendistributionen für eine Selektion positiver Varianten bereits ausreichend sei (vgl. D1, S. 14, Abs. 2, letzter Satz). Damit werde eine weitere Selektionsmethode in der D1 beschrieben, die im Gegensatz zur beispielhaft genannten „Polysomen-Selektionierung“ auch ohne Kopplung von Phäno- und Genotyp auskomme.

Dieser Einwand vermag indessen nicht durchzugreifen. Wie den Figuren 1 und 3 der Entgegnung D1 zu entnehmen ist, sind trotz einer hierarchischen Paral-

lieführung im Verfahren der D1 Selektionsschritte erforderlich. In Anbetracht der in der D1 offenbarten Lehre wird der Fachmann bei der Durchführung der Selektion daher nach wie vor vom einzigen Beispiel der D1 und daher von einem auf Phäno-/Genotyp-Kopplung basierenden Selektionsprinzip ausgehen.

Für das Fehlen von Hinweisen in der Entgegenhaltung der D1, die einen Verzicht auf die Kopplung von Phäno- und Genotyp beim Screening für den Fachmann nahe legen könnten, spricht auch der Umstand, dass in der Druckschrift D7 - die erst 7 Jahre nach der D1 veröffentlicht wurde und bei der im Übrigen einer der Autoren Miterfinder der D1 ist - weiterhin auf die Notwendigkeit der Kopplung von Phäno- und Genotyp bei der Identifizierung neuer Biomoleküle verwiesen wird (vgl. D7, S. 174, Punkt 2, letzter Abs.).

Der Einwand der Einsprechenden beruht daher nach Überzeugung des Senats auf einer unzulässigen rückschauenden Würdigung des Standes der Technik in Kenntnis der fertigen Erfindung.

Anregungen dahingehend ein reines Phänotyp-Screening zur Identifizierung positiver Varianten in einer Varianten-Bibliothek durchzuführen, enthält auch die Druckschrift D14 nicht. Bei dem in der D14 beschriebenen Verfahren werden im Rahmen der Selektion positiver Enzymvarianten zwar die Enzyme aus den exprimierenden Organismen mittels Lyse isoliert und damit die direkte Kopplung von Phäno- und Genotyp aufgehoben (vgl. D14, S. 121, Punkt 3.2.2.). Die verschiedenen Enzymvarianten liegen dabei allerdings nicht wie im Verfahren nach dem geltenden Anspruch 1 des Streitpatents in einer Mischung vor, sondern sind einzeln auf die Vertiefungen einer 96-Well-Platte verteilt (vgl. D14, S. 121, Punkt 3.2.2., erster Abs., letzter Satz). Bei dem in der D14 beschriebenen Screening-Verfahren wird daher eine räumliche Kopplung von Phäno- und Genotyp stets beibehalten, so der Fachmann auch aus dieser Entgegenhaltung keine Anregung für die im Verfahren nach Anspruch 1 des Streitpatents unter dem Merkmal c.)(iv) angegebene vollständige Entkopplung von Phäno- und Genotyp während des Screenings erhält.

Aus den genannten Gründen kann auch die Zusammenschau der Druckschriften D1 und D14 den Fachmann nicht zum Gegenstand des Streitpatents führen.

Die weiteren im Verfahren befindlichen Entgegenhaltungen, auf die in der mündlichen Verhandlung kein Bezug mehr genommen wurde, gehen nicht über die Lehren der vorstehend abgehandelten Druckschriften hinaus und führen den Fachmann ebenfalls nicht zum vorliegend beanspruchten Selektionsverfahren. Auch eine Zusammenschau dieses Standes der Technik führt zu keinen weiteren Gesichtspunkten.

6. Nach alledem ist das Verfahren des geltenden Patentanspruchs 1 neu und beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit, so dass dieser Anspruch Bestand hat.

Die Ansprüche 2 bis 9 betreffen Ausgestaltungen des Verfahrens nach Anspruch 1, welche nicht platt selbstverständlich sind. Sie haben daher zusammen mit dem Hauptanspruch Bestand.

Schröder

Harrer

Proksch-Ledig

Münzberg

Fa