



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
19. Dezember 2023

3 Ni 23/22 (EP)

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent

1 857 122

(DE 502 14 801)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 19. Dezember 2023 durch den Vorsitzenden Richter Schramm sowie die Richterinnen Dipl.-Chem. Dr. Münzberg und Werner, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und die Richterin Dr.-Ing. Philipps

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 857 122 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des aufgrund der Anmeldung vom 5. Juni 2002 unter Inanspruchnahme der Priorität der DE 10127283 vom 5. Juni 2001 auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in deutscher Verfahrenssprache erteilten europäischen Patents 1 857 122 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „Stabilisierte mRNA mit erhöhtem G/C-Gehalt, kodierend für ein virales Antigen“.

Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen DE 502 14 801.2 geführte Streitpatent betrifft eine modifizierte mRNA, eine diese mRNA enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung und deren Verwendung. Es umfasst 18 Patentansprüche, von denen die nebengeordneten Patentansprüche 1, 14 und 17, auf welche die Patentansprüche 2 bis 13 sowie 15 bis 16 und 18 jeweils rückbezogen sind, folgenden Wortlaut haben:

1. Modifizierte mRNA, die für mindestens ein antigenes virales Peptid oder Polypeptid codiert, dadurch gekennzeichnet, dass der G/C-Gehalt des für das Peptid oder Polypeptid codierenden Bereichs der modifizierten mRNA größer als der G/C-Gehalt des codierenden Bereichs der für das Peptid oder Polypeptid codierenden Wildtyp-mRNA ist und die codierte Aminosäuresequenz gegenüber dem Wildtyp unverändert ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie modifizierte mRNA nach einem der Ansprüche 1 bis 13 in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Vehikel enthält.
17. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 14 bis 16 oder einer modifizierten mRNA nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Impfstoffs zur Impfung gegen virale Infektionskrankheiten.

Das Streitpatent ist mit Ablauf des 5. Juni 2022 erloschen. Zwischen den Parteien dieses Rechtsstreits ist vor dem Landgericht eine Klage wegen Verletzung u.a. des Streitpatents anhängig.

Mit ihrer Nichtigkeitsklage beantragt die Klägerin die vollständige Nichtigklärung des Streitpatents wegen dem Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit wegen fehlender Neuheit und fehlender erfinderischer Tätigkeit sowie fehlender Ausführbarkeit. Die Beklagte verteidigt ihr Patent in der erteilten Fassung sowie jeweils als geschlossene Anspruchssätze in den Fassungen der Hilfsanträge 5 und 6 aus der mündlichen Verhandlung vom 19. Dezember 2023. Die nebengeordneten Patentansprüche nach den Hilfsanträgen 5 bis 6 lauten jeweils wie folgt (Änderungen gegenüber der beschränkt aufrechterhaltenen Fassung von der Beklagten jeweils markiert):

Hilfsantrag 5:

1. Modifizierte mRNA, die für mindestens ein antigenes virales Peptid oder Polypeptid codiert, **dadurch gekennzeichnet, dass** der G/C-Gehalt des für das Peptid oder Polypeptid codierenden Bereichs der modifizierten mRNA **um mindestens 15%-Punkte** größer als der G/C-Gehalt des codierenden Bereichs der für das Peptid oder Polypeptid codierenden Wildtyp-mRNA ist und die codierte Aminosäuresequenz gegenüber dem Wildtyp unverändert ist.
- ~~2. Modifizierte mRNA nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der G/C-Gehalt des für das Peptid oder Polypeptid codierenden Bereichs der modifizierten mRNA um mindestens 7% Punkte, bevorzugt um mindestens 15% Punkte größer als der G/C-Gehalt des codierenden Bereichs der für das Peptid oder Polypeptid codierenden Wildtyp-mRNA ist.~~
- ~~134.~~ Pharmazeutische Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie modifizierte mRNA nach einem der Ansprüche 1 bis ~~123~~ in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Vehikel enthält.

167. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 134 bis 156 oder einer modifizierten mRNA nach einem der Ansprüche 1 bis 123 zur Herstellung eines Impfstoffs zur Impfung gegen virale Infektionskrankheiten.

Hilfsantrag 6:

1. Modifizierte mRNA, die für mindestens ein antigenes virales Peptid oder Polypeptid codiert, ausgenommen ein HIV-Peptid oder HIV-Polypeptid, **dadurch gekennzeichnet, dass** der G/C-Gehalt des für das Peptid oder Polypeptid codierenden Bereichs der modifizierten mRNA um mindestens 15%-Punkte größer als der G/C-Gehalt des codierenden Bereichs der für das Peptid oder Polypeptid codierenden Wildtyp-mRNA ist und die codierte Aminosäuresequenz gegenüber dem Wildtyp unverändert ist.

~~2. Modifizierte mRNA nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der G/C-Gehalt des für das Peptid oder Polypeptid codierenden Bereichs der modifizierten mRNA um mindestens 7% Punkte, bevorzugt um mindestens 15% Punkte größer als der G/C-Gehalt des codierenden Bereichs der für das Peptid oder Polypeptid codierenden Wildtyp-mRNA ist.~~

134. Pharmazeutische Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie modifizierte mRNA nach einem der Ansprüche 1 bis 123 in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Vehikel enthält.

167. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 134 bis 156 oder einer modifizierten mRNA nach einem der Ansprüche 1 bis 123 zur Herstellung eines Impfstoffs zur Impfung gegen virale Infektionskrankheiten, ausgenommen AIDS (HIV).

Die Parteien haben zur Stützung ihres jeweiligen Vortrags u.a. folgende Druckschriften eingereicht:

- | | |
|-------------|--|
| NK3 | EP 1 857 122 B1 (= Streitpatent) |
| NK11 | WO 00/39302 A2 |
| NK12 | WO 99/20766 A2 |
| NK13 | André, S. et al., Journal of Virology 1998, 72, S. 1497 bis 1503 |

- NK14** US 5 589 466 A
- NK19** Liljeqvist, S. und Ståhl, S., Journal of Biotechnology 1999, 73, S. 1 bis 33
- NK21** EP 1 083 232 A1
- NK25** Sambrook, J. und Russel, D.W., "Molecular Cloning – A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 3. Aufl., 2001, S. A7.1 bis A7.4
- NK26** WO 98/12207 A1
- NB2** Poland, G.A. et al., BMJ 2002, 324, S. 1315 bis 1319
- NB3** WO 02/098443 A2
- NB5** Graf, M. et al., Journal of Virology 2000, 74, S. 10822 bis 10826
- NB6a** Plotkin, S.A. et al. (Eds.), "Vaccines", Saunders, Philadelphia, 3. Aufl., 1999, S. "Table of contents" u. S. 881 bis 901

Zur Auslegung des Streitpatents vertritt die Klägerin die Auffassung, Merkmal 1 lege nicht fest, dass die mRNA in isolierter Form vorliege. Umfasst sei auch, dass sie das Resultat einer Transkription der DNA-Sequenz im Rahmen einer Proteinbiosynthese *in vitro* oder *in vivo* darstelle. Streitpatentgemäß sei entscheidend, dass die RNA eine „Cap-Struktur“ am 5′-Ende sowie einen „Poly-A-Schwanz“ am 3′-Ende aufweise. Auch sog. replikationsfähige mRNA unterfielen dem Merkmal 1. Als Wildtyp-mRNA bzw. Wildtyp sei im Patentanspruch 1 ein Genom in einem Zustand zu verstehen, wie es durch die Evolution natürlicherweise entstanden ist.

Ausgehend von dieser Auslegung macht die Klägerin mangelnde Neuheit gegenüber jeder der Druckschriften NK11, NK12 oder NK13 geltend.

Im Hinblick auf die erfinderische Tätigkeit sieht die Klägerin die Aufgabe in der Bereitstellung eines neuen Systems zur genetischen Vakzinierung unter Überwindung der Nachteile von DNA-Vakzinen und Erhöhung der Wirksamkeit von RNA-Spezies enthaltenden Therapeutika. Die Bereitstellung einer (modifizierten) mRNA an sich sei damit nicht Teil der Lösung, sondern vielmehr Teil der objektiven

Aufgabenstellung. Eine behauptete Stabilitätserhöhung sei dagegen nicht Teil der Aufgabe. Ausgehend von NK14 fehle es an einer erfinderischen Tätigkeit. Diese Druckschrift offenbare die Verwendung von Polynukleotiden (DNA oder RNA) zur therapeutischen Anwendung beispielsweise als Impfstoff. Vor dem Hintergrund der Aufgabe, ein mRNA-Vakzin zu entwickeln, hätte der Fachmann erfolgreiche Maßnahmen im Rahmen der Entwicklung von DNA-Gentherapeutika in seine Überlegungen einbezogen. Über die in NK14 angeführten Lösungsvorschläge hinaus hätte der Fachmann insbesondere die NK11 bis NK13, die NK26 oder sein durch NK25 belegtes Fachwissen, das sich nach dem Veröffentlichungsdatum der NK14 weiterentwickelt hat, herangezogen. Auf diese Weise wäre er zur Codon-Verwendung und Codon-Optimierung für eine möglichst hohe Proteinexpression gelangt. Eine dadurch ggf. erreichte Stabilisierung der mRNA stelle einen nicht patentbegründenden Bonuseffekt dar. Gleiches gelte, wenn die NK21 oder die NK11 als Ausgangspunkt gewählt würden. Sollte das Streitpatent so auszulegen sein, dass unter Wildtyp eine nicht unbedingt natürliche Ausgangssequenz zu verstehen sei, sei die Lehre des Streitpatents nicht ausführbar.

Den nebengeordneten Ansprüchen sowie den übrigen Unteransprüchen fehle ebenfalls die Patentfähigkeit.

Auch in den Fassungen der Hilfsanträge sei das Patent nicht schutzfähig.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 857 122 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen,

hilfsweise die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung nach den Hilfsanträgen 5 und 6 aus der mündlichen Verhandlung vom 19. Dezember 2023 erhält.

Die Beklagte hält den Gegenstand des Streitpatents in der erteilten Fassung, zumindest aber in einer der mit den Hilfsanträgen 5 und 6 verteidigten Fassungen für schutzfähig. Nach ihrer Auffassung stellen mRNA und DNA grundsätzlich unterschiedliche Molekülspezies dar, die nicht gleichzusetzen seien. Anspruch 1 beziehe sich nicht auf ein Zwischenprodukt bei einer Protein-Expression, sondern auf ein isoliertes Produkt, das als Therapeutikum oder Vakzin verwendet werde. Unter Wildtyp-mRNA bzw. Wildtyp sei streitpatentgemäß die (beliebige) Ausgangssequenz zu verstehen, von der aus der G/C-Gehalt unter Beibehaltung der resultierenden Aminosäuresequenz erhöht werde. Entsprechend dieser Auslegung sei die im Streitpatent beanspruchte Lehre neu und auch erfinderisch. Insbesondere hätte sich der Fachmann aber wegen der bekannten Probleme nicht den mRNA-Vakzinen zugewendet oder jedenfalls die in der NK14 und im weiteren Stand der Technik dargestellten (nicht streitpatentgemäßen) Wege der mRNA-Stabilisierung berücksichtigt.

Entscheidungsgründe

A.

Die Klage, deren Zulässigkeit das Erlöschen des Streitpatents nicht entgegensteht, da die Klägerin aus dem Patent noch gerichtlich in Anspruch genommen wird, ist auch begründet. Das Streitpatent ist gemäß Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a) EPÜ i. V. m. Art. 52, 56 EPÜ für nichtig zu erklären, da sein Gegenstand sowohl in der erteilten Fassung als auch in den Fassungen der Hilfsanträge 5 und 6, mit denen die Beklagte ihr Patent verteidigt, nicht patentfähig ist.

I.

1. Das Streitpatent betrifft eine modifizierte mRNA, eine diese mRNA enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung und deren Verwendung. Die pharmazeutische Zusammensetzung eigne sich insbesondere als Impfstoff gegen virale Infektionskrankheiten (vgl. NK3 Anspruchsfassung und Abs. [0001]). Nach den Erläuterungen des Streitpatents werden auf dem Gebiet der Gentherapie und konkret auf dem Gebiet der genbasierten Vakzine üblicherweise DNA-Vakzine verwendet. Dies habe aber den Nachteil, dass die in die körpereigene Zelle der zu impfenden Person eingebrachte DNA teilweise in das Genom der transfizierten Zelle integriert werde. Das berge das Risiko einer Mutation, welche die Funktion des körpereigenen Gens behindern, ausschalten oder auch zu einer Tumorbildung führen könne (vgl. NK3 Abs. [0003] bis [0005]). Im Gegensatz dazu sei der Einsatz von RNA als Gentherapeutikum oder Vakzin als wesentlich sicherer einzustufen. So würden diese nicht in das Genom der transfizierten Zelle eingebaut, auch seien keine weiteren viralen Sequenzen zur wirksamen Transkription notwendig. Allerdings würden sie *in vivo* wesentlich einfacher wegen der Anwesenheit der sehr wirksamen Ribonucleasen im Cytoplasma der Zellen abgebaut. Aufgrund dieser Instabilität konnte eine RNA durch die herkömmlichen, bei DNA verwendeten Verfahren bisher nicht oder nur sehr ineffektiv als Therapeutikum oder Impfstoff verwendet werden. Im Stand der Technik seien daher einige Maßnahmen zur Erhöhung der Stabilität von RNA vorgeschlagen worden (vgl. NK3 Abs. [0006] bis [0014]).

2. Davon ausgehend liegt dem Streitpatent die objektive Aufgabe zugrunde, eine modifizierte mRNA bereitzustellen, die *in vivo* stabiler und deren Translationseffizienz zum Peptid oder Protein verbessert ist.

Soweit die Beklagte vorträgt, dass das Streitpatent die *in vivo*-Stabilität vorrangig zu verbessern suche bzw. der Schwerpunkt bei der fachmännischen Lösungssuche auf der *in vivo*-Stabilität liege, da ausreichend RNA für die Translation zum Ribosom gelangen müsse, steht dies der oben angeführten Aufgabendefinition nicht

entgegen. Denn das Streitpatent spricht einleitend sowohl das Problem der *in vivo*-Stabilität der RNA als auch deren Translationseffizienz an (vgl. NK3 Abs. [0001], [0008] und [0009] sowie Abs. [0013] und Abs. [0014] le. Satz). Damit hatten die Erfinder sowohl die *in vivo*-Stabilität als auch die Translationseffizienz im Auge, so dass beide Eigenschaften bei der Aufgabendefinition zu berücksichtigen sind.

3. Die Aufgabe wird durch die modifizierte mRNA nach Patentanspruch 1, die die modifizierte mRNA enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Patentanspruch 14 und deren Verwendung nach Patentanspruch 17 gelöst. Der Patentanspruch 1 weist dabei folgende Merkmale auf:

Patentanspruch 1:

- 1 Modifizierte mRNA,
- 2 die für mindestens ein antigenes virales Peptid oder Polypeptid codiert, dadurch gekennzeichnet, dass
- 3 der G/C-Gehalt des für das Peptid oder Polypeptid codierenden Bereichs der modifizierten mRNA größer als der G/C-Gehalt des codierenden Bereichs der für das Peptid oder Polypeptid codierenden Wildtyp-mRNA ist
- 4 und die codierte Aminosäuresequenz gegenüber dem Wildtyp unverändert ist.

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team aus einem promovierten Biologen bzw. Biochemiker mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Erforschung und Entwicklung von gentherapeutischen Arzneimitteln und Impfstoffen, einem Mediziner mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Gentherapeutika und einem Immunologen mit Erfahrungen auf dem Gebiet der gentechnischen Vakzine, die ggf. einen Galeniker mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Darreichung gentherapeutischer Arzneimittel und Impfstoffe hinzuziehen.

5. Einige Merkmale des Patentanspruchs 1 bedürfen der Auslegung. Der zuständige Fachmann wird sie wie folgt verstehen:

5.1 Aus Sicht eines solchen Fachmanns ist die modifizierte mRNA gemäß Merkmal 1 im Sinne einer synthetisch erzeugten, isolierten und nicht einer während der Genexpression *in vivo* gebildeten RNA zu verstehen. So spricht das Streitpatent in der einleitenden Vorstellung des Standes der Technik und der Aufgabenformulierung (vgl. NK3 Abs. [0007], [0010] und [0015]) sowie in der Folge bei der Vorstellung der streitpatentgemäßen Lösung durchgängig von einer mRNA-basierten Vakzinierung und damit von einer dem menschlichen Körper von außen zugeführten RNA. Bei der Vorstellung der streitpatentgemäßen Lösung wird daher explizit von einer Bereitstellung der modifizierten mRNA gesprochen (vgl. NK3 Abs. [0017]). Auch Absatz [0048] des Streitpatents spricht von der Bereitstellung eines die modifizierte mRNA enthaltenden Impfstoffs.

Entgegen der Auffassung der Klägerin wird der Fachmann nicht sämtliche RNA-Strukturen, die eine Cap-Struktur am 5'-Ende und einen PolyA-Schwanz am 3'-Ende aufweisen, als streitpatentgemäße mRNA verstehen. Absatz [0009] des Streitpatents kann kein derartiges Verständnis entnommen werden. Dieser Absatz beschreibt lediglich die dem Fachmann bekannten mRNA-Strukturen, gemäß derer RNA in der Zelle als mRNA erkannt wird. Zudem verlangt Merkmal 2, dass die mRNA mindestens für ein virales Antigen codiert, so dass eine streitpatentgemäße mRNA durch mehr Eigenschaften definiert ist als lediglich durch die beiden im streitpatentgemäßen Absatz [0009] angeführten endständigen Strukturen.

Selbstreplizierende mRNAs subsumiert der Fachmann nicht unter dem streitpatentgemäßen Begriff "modifizierte mRNA". Zwar mag das allgemeine Begriffsverständnis für den Fachbegriff "mRNA" durchaus weiter sein. Maßgebend ist aber der Kontext des Streitpatents (vgl. BGH, Urt. v. 02.03.1999 – X ZR 85/96, GRUR 1999, 909 Ls. 2 – Spansschraube). In diesem ist eine selbstreplizierende mRNA in der gesamten Streitpatentschrift an keiner Stelle erwähnt. Zudem ist in

den Abs. [0007] bis [0013] explizit die Problematik der kurzen *in vivo* Halbwertszeit der RNA angesprochen, die für den Fachmann bekanntermaßen bei selbstreplizierenden mRNAs (wie z.B. in Sindbis-Partikeln) kein Problem darstellt.

5.2 Der Fachbegriff "Wildtyp-mRNA" bzw. "Wildtyp" in den Merkmalen 3 und 4 ist zwar im Streitpatent nicht explizit definiert. Allerdings leitet der Fachmann aus den Absätzen [0018] und [0019] des Streitpatents ab, dass das Streitpatent darunter eine in Bezug auf den G/C-Gehalt nicht modifizierte virale Ausgangssequenz versteht, deren codierende Aminosäuresequenz mit der modifizierten mRNA übereinstimmt. Für ein anderes Verständnis, insbesondere im Hinblick auf die von der Klägerin vorgetragene Auslegung, dass darunter ein Genom in einem Zustand zu verstehen sei, wie es durch die Evolution natürlicherweise entstanden sei, finden sich in der gesamten Streitpatentschrift keine Anhaltspunkte.

Im Übrigen versteht der Fachmann unter Codonoptimierung den Austausch von Codons innerhalb eines klonierten Gens, die vom Translationssystem der Wirtszelle – vorliegend von humanen Zellen – gewöhnlich nicht genutzt werden. Durch *in vitro*-Mutagenese werden dabei die entsprechenden von der Wirtszelle bevorzugten Codons eingebaut, ohne dass sich die Aminosäuresequenz des synthetisierten Proteins ändert. Dabei wird das bekannte Phänomen der Degeneration des genetischen Codes genutzt, wonach für ein und dieselbe Aminosäure verschiedene Codons (= Abfolge von drei aufeinanderfolgenden Nukleotiden ausgewählt aus A, T, G und C) codieren können (vgl. NK25 S. A7.4 Fig. A7-1). Das Streitpatent weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass der Stand der Technik auch von optimierter oder alternativer Codonverwendung spricht (vgl. NK3 Abs. [0014]).

II.

Der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 beruht gegenüber der Druckschrift NK14 mit dem Hintergrund des Fachwissens, beispielsweise belegt durch das Fachbuch

NK25, jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Auf die ebenfalls aufgeworfenen Fragen der mangelnden Neuheit und der mangelnden Ausführbarkeit kommt es daher nicht an.

1. Geeigneter Ausgangspunkt für die Betrachtung der erfinderischen Tätigkeit stellt dabei unstreitig die NK14 dar, da sich diese Druckschrift ebenso wie das Streitpatent mit RNA-Sequenzen und deren therapeutische Anwendung für eine Gentherapie oder eine Vakzinierung beschäftigt. Diese Druckschrift offenbart dazu die Verabreichung von nackten DNA- und RNA-Sequenzen an Wirbeltiere zur kontrollierten Expression von Polypeptiden (vgl. NK14 Sp. 1 Z. 15 bis 19, Sp. 12 bis 19 und Sp. 19 bis 23). In den Beispielen wird u.a. die mRNA-Vakzinierung betreffend das HIV-Oberflächenprotein gp120 bzw. das HIV nef-Protein beschrieben (vgl. NK14 Beispiel 8 und 9). Beispiel 9 berichtet explizit von *einer in vivo*-Wirksamkeit, die allerdings nur als "moderater antiviraler Effekt" beschrieben wird (vgl. NK14 Sp. 32 Z. 42-44). Aus diesem Hinweis erhält der Fachmann den Anlass, die Wirksamkeit von antiviral wirksamen mRNA-Therapeutika zu verbessern.

Der Fachmann greift für weitere orientierende Informationen dabei als erstes auf das Laborstandardwerk "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" zurück, von dem ein Auszug als NK25 vorliegt und das Forschern zu dessen Erscheinungstermin im Jahr 2001 aktuelle und reproduzierbar arbeitende Protokolle für die molekulare Klonierung aufzeigt (vgl. NK25 S. xxi vorle. Abs.). Aus Abschnitt "Appendix 7" entnimmt der Fachmann, dass sich bestimmte Codons bei der Translation als vorteilhaft erweisen (vgl. NK25 S. A7.2 1. Spiegelpunkt) und, dass ein Codon mit hohem G/C-Gehalt "stark" ist und daher bevorzugt selektiert wird (vgl. NK25 S. A7.2 3. Spiegelpunkt Z. 5 bis 7). NK25 stellt damit die Codonoptimierung als hinlänglich bekannte Möglichkeit zur Verbesserung der Translationseffizienz einer mRNA dar. Zudem erfährt der Fachmann aus NK25, dass die Codonoptimierung zu stabileren mRNAs führt, da diese infolge einer erhöhten Anzahl an Sekundärstrukturen eine erhöhte thermodynamische Stabilität aufweisen (vgl. NK25 S. A7.2 3. Spiegelpunkt Z. 1 bis 4). Da sowohl die verbesserte Translationseffizienz als auch die erhöhte

Stabilität einer mRNA *in vivo* zu einer Wirksamkeitsverbesserung einer mRNA führt, hatte der Fachmann die Veranlassung, diese Methode zur Lösung der ihm gestellten Aufgabe heranzuziehen. Die modifizierte mRNA gemäß Patentanspruch 1 hat daher nahegelegen, zumal der Fachmann darüber hinaus aus NK25 eine genaue Anleitung zur Codonoptimierung für die einzelnen Aminosäuren erhält (vgl. NK25 S. A7.3 Tab. A7-1).

2. Der Berücksichtigung der Codonoptimierung steht nicht entgegen, dass NK14 andere Maßnahmen zur Stabilisierung von mRNA im nicht codierenden Bereich und damit zu deren Wirksamkeitsverbesserung aufzeigt (vgl. NK14 Sp. 24/25 spaltenübergreifend Abs.). Denn der Fachmann wird durch den letzten Satz im angeführten Absatz der NK14 explizit darauf hingewiesen, dass die Auswahl der Stabilisierungsmethode sorgfältig abzuwägen ist. Dadurch wird der Fachmann motiviert, sorgfältig eine geeignete Methode auszuwählen, die ihm geläufig ist. Da er folglich mehrere Methoden ausprobieren muss, wird er zu Beginn Methoden wählen, die mit vergleichsweise geringem Aufwand durchzuführen sind. Beides trifft auf die Codonoptimierung zu. Auch die Nichterwähnung dieser Methode in NK14 steht dem nicht entgegen. Denn die Auflistung der Stabilisierungsmethoden in NK14 ist nicht abschließend. Schließlich führt der Hinweis der Beklagten, dass es beispielsweise mit dem Dokument NK19 Stand der Technik gibt, der die Nutzung von RNA als Vakzin wegen dessen Stabilitätsproblem als sehr problematisch ansieht (vgl. NK19 S. 19 li. Sp. Z. 5 bis 7), nicht zu einem Ausschluss der Codonoptimierung, weil die NK19 unmittelbar im Anschluss an den zitierten Satz auf die bedeutsamen Vorteile eines RNA-Vakzins verweist (vgl. NK19 S. 19 li. Sp. ab Z. 7 bis re. Sp. Z. 11).

3. Auch der Einwand, dass NK14 im Beispiel 9 den Effekt auf die *in vivo*-Wirksamkeit des in diesem Beispiel offenbarten mRNA-Vakzins lediglich als moderat anspricht, aber keinen Hinweis gibt, wie man diese moderate Wirksamkeit verbessern könne, überzeugt nicht. Denn mit der Angabe "moderater antiviraler Effekt" erhält die Fachmann ausdrücklich die Motivation, mit angemessener

Erfolgserwartung nicht nur einen moderaten, sondern einen hohen antiviralen Effekt für mRNA-Vakzine anzustreben, weil er durch die Beispiele 8 und 9 der NK14 erfährt, dass mRNA-Vakzine prinzipiell wirksam sind, sie aber noch offensichtlich Verbesserungspotential hinsichtlich ihrer Wirksamkeit haben. Desweiteren zeigt ihm die NK14 verschiedene Methoden zur Beeinflussung der Translationseffizienz und zur Verbesserung der *in vivo*-Stabilität auf (vgl. NK14 Sp. 24 Z. 25 bis Sp. 25 Z. 33). Damit lehrt ihn die NK14, dass mRNAs mit fachbekannten gentechnischen Methoden in ihren Eigenschaften und damit auch in ihrer therapeutischen Wirksamkeit beeinflusst werden können. Dies motiviert den Fachmann zusätzlich, die moderate Wirksamkeit der beschriebenen mRNA-Vakzine zu verbessern.

Der Fachmann wird in diesem Zusammenhang auch nicht von einer Berücksichtigung des mRNA-Vakzins des Beispiels 9 der NK14 abgehalten, weil ihm zum Prioritätszeitpunkt keine mRNA-Vakzine bekannt gewesen seien (vgl. z.B. Reviewartikel NB2 und das Fachbuch NB6a, in denen jeweils lediglich DNA-Vakzine als jüngste Entwicklung der Impfstoffforschung angesprochen sind, mRNA-Vakzine demgegenüber aber nicht – vgl. NB2 S. 1315 bis 1316 li. Sp. Abs. 2; vgl. NB6a S. 894 li. Sp. Abs. 2 bis S. 895 re. Sp. Abs. 1). Denn schon allein dadurch, dass sich die NK14 explizit mit mRNA-Vakzinen beschäftigt und diese als wirksam beschreibt, ist der Fachmann bereits motiviert, sich dieser Vakzin-Wirkstoffklasse zuzuwenden. Zudem führt die Nichterwähnung von mRNA-Vakzinen in Reviewartikeln oder Fachbüchern nicht dazu, dass der Fachmann deren Erwähnung in bekannten Fachartikeln wie NK14 außer Acht lässt.

4. Der Fachmann hat sich auch von einer vermeintlichen Trennung der DNA- und RNA-Technologie in der Forschung und Entwicklung, da DNA und RNA aufgrund ihrer unterschiedlichen Strukturen unterschiedliche Lösungen erforderlich machen würden, nicht von einer Berücksichtigung der Codonoptimierung bei der Aufgabenlösung abhalten lassen. Gegen eine derartige Trennung der Forschungsfelder spricht bereits die Lehre der NK14, die in derselben Druckschrift sowohl auf DNA- als auch auf RNA-Sequenzen zur Gentherapie und Vakzinierung

gerichtet ist (vgl. Sp. 1 Z. 15 bis 19). Selbst bei der Beschreibung der Handhabung von mRNA verweist NK14 einleitend auf die DNA-Technologie (vgl. Sp. 24 Z. 27 bis 33). Die Autoren bzw. Erfinder der NK14 haben somit beide Technologien bei ihrer Entwicklung zusammen betrachtet. Der Fachmann betrachtet daher Lösungen auf dem Gebiet der DNA nicht getrennt von Lösungen auf dem Gebiet der RNA, sondern hat einen Überblick über beide Gebiete und verwendet, wenn möglich und angeraten, Lösungsansätze auf beiden Gebieten. Im Übrigen spricht gegen eine vermeintliche Trennung beider Gebiete, dass in NK14 zunächst die gewünschten Templates auf DNA-Ebene hergestellt werden und aus denen dann *in vitro* die mRNA-Vakzine unter Verwendung von RNA-Polymerasen wie SP6, T3 oder T7 gewonnen werden (vgl. NK14 Sp. 11 Z. 22 bis 33, Beispiele 8 und 9 iVm Beispiel 5). Daraus ist ersichtlich, dass beide Technologien im Zusammenhang stehen und nicht getrennt voneinander zu betrachten sind. Dies haben auch die Erfinder nicht getan, da sie dieselbe Herstellungstechnik im Streitpatent verwenden (vgl. NK3 Abs. [0036], [0037]).

5. Der Senat sieht entgegen der Auffassung der Beklagten einen eindeutigen Brückenschlag zwischen der NK14 und der NK25. Dieser ergibt sich zum einen aus der bereits mehrfach dargestellten Motivation des Fachmanns zur Verbesserung der Wirksamkeit des mRNA-Vakzins aus Beispiel 9 der NK14. Im Rahmen seiner diesbezüglichen Überlegungen zieht er selbstverständlich Fachbücher und Standardwerke aus seinem Fachgebiet zu Rate. Der in diesem Zusammenhang vorgelegte Auszug NK25 aus dem Laborstandardwerk "Molecular Cloning – A Laboratory Manual" stellt dabei lediglich das Fachwissen zusammen, das dem Fachmann zum Prioritätstag des Streitpatents zur Verfügung stand und auf das er bei seiner Suche zur Wirksamkeitsverbesserung von mRNA-Vakzinen zurückgreift. Dass es sich bei dem Auszug NK25 um ein Standardlaborwerk handelt, war auch den Erfindern bekannt, da sie dieses selbst im Streitpatent als Literaturzitat für die Technik der gängigen zielgerichteten Mutagenese angeben (vgl. NK3 Abs. [0036]). Auch die Autoren der NK14 geben dieses Standardwerk bei der Vorstellung der Herstellungsmethoden für mRNA an (vgl. NK14 Sp. 12 Z. 7 bis 12). Somit regt die

NK14 den Fachmann selbst unmittelbar an, die NK25 heranzuziehen, so dass sich der angezweifelte Brückenschlag schon daraus ergibt.

Auch der zeitliche Abstand zwischen der NK14 und der NK25 spricht nicht gegen eine Berücksichtigung der NK25 bei der Verbesserung der Lehre der NK14. Denn der Fachmann wird selbstverständlich alle Kenntnisse und Veröffentlichungen, die ihm am Prioritätstag zur Verfügung stehen, und nicht nur die, die zum Veröffentlichungstag der NK14 bekannt waren, berücksichtigen.

6. Der Hinweis, dass die in NK25 angesprochene thermodynamische Stabilität keinen Einfluss auf die *in vivo* Stabilität einer mRNA habe, führt nicht zu einer anderen Betrachtung. Denn zum einen handelt es sich dabei um eine unbelegte Aussage, die von der Klägerin in der mündlichen Verhandlung bestritten worden ist. Zum anderen wird in NK25 mit dem Vorhandensein von mehr Sekundärstrukturen in mRNAs mit hohen G/C-Anteilen ein zweiter Stabilitätsaspekt angesprochen. Dieser erhöhte Anteil an Sekundärstrukturen führt nach NK25 – für den Fachmann erwartungsgemäß – zu stabileren mRNAs (vgl. NK25 A7.2 3. Spiegelstrich Z. 1 bis 4). Genau diesen Effekt strebt der Fachmann bei der Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe an.

7. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag und die Hilfsanträge jeweils als geschlossene Anspruchssätze versteht und das Streitpatent in der Reihenfolge Hauptantrag sowie Hilfsanträge 5 und 6 verteidigt (vgl. BGH, Beschl. v. 27.06.2007 – X ZB 6/05, GRUR 2007, 862 – Informationsübermittlungsverfahren II; BGH, Beschl. v. 26.09.1996 – X ZB 18/95, GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG, Urt. v. 29.04.2008, 3 Ni 48/06, GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

III.

Die Beklagte kann ihr Patent auch nicht in den Fassungen nach den Hilfsanträgen 5 und 6 erfolgreich verteidigen, weil diesen Fassungen ebenfalls der Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit entgegensteht.

1. Nachdem die Beklagte in der mündlichen Verhandlung die im schriftlichen Verfahren vorgelegten Hilfsanträge 1 bis 4 fallen gelassen hat, sind nur noch die Hilfsanträge 5 und 6 zu prüfen.

Der Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 5 beansprucht nunmehr im Merkmal 3, dass der G/C-Gehalt im codierenden Bereich der modifizierten mRNA um mindestens 15%-Punkte größer ist. Im Hilfsantrag 6 wird zusätzlich die mRNA von HIV-Peptiden und HIV-Polypeptiden im Merkmal 2 ausgenommen.

Gegen die Zulässigkeit der Hilfsanträge bestehen keine Bedenken. Die Untergrenze für den G/C-Gehalt im codierenden Bereich der modifizierten mRNA ist sowohl im Streitpatent NK3 als auch in der Offenlegungsschrift der Stammanmeldung NB3 jeweils im Patentanspruch 2 offenbart. Der Disclaimer in der Anspruchsfassung des Hilfsantrags 6 ist nach Maßgabe der BGH-Rechtsprechung *Phosphatidylcholin* zulässig, da ein negatives technisches Merkmal zulässig ist, wenn sich die dadurch bewirkte Beschränkung als technisch nicht relevant erweist (BGH, Urt. v. 25. Juli 2017 – X ZR 5/16, GRUR 2017, 1105 Rn. 20 ff. - Phosphatidylcholin). Dies ist bei dem vorliegenden Disclaimer der Fall, weil die streitpatentgemäße Modifizierung von mRNA durch Erhöhung des G/C-Gehalts unter Beibehaltung der codierten Aminosäuresequenz unabhängig vom Zielpeptid bzw. Zielpolypeptid ist, so dass es technisch nicht darauf ankommt, ob die beanspruchte mRNA HIV-Peptide oder HIV-Polypeptide codiert.

2. Die im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 5 und 6 nunmehr beanspruchte Untergrenze für den G/C-Gehalt im codierenden Bereich der modifizierten mRNA bei der Codonoptimierung ist fachüblich und daher nicht geeignet, die beanspruchte modifizierte mRNA patentbegründend vom Stand der Technik abzugrenzen. Die Fachüblichkeit einer Erhöhung des G/C-Gehalts im codierenden Bereich kann man beispielsweise aus den Lehren der NK11 und der NK13 sowie aus der von der Beklagten vorgelegten NB5 erkennen. Die NK11 beschäftigt sich mit der effektiven Expression von HIV-Polypeptiden im Hinblick auf einen effektiven Impfschutz und lehrt als Lösung die Codon-Optimierung und die Bereitstellung entsprechender DNA-Expressionskassetten (vgl. NK11 S. 1 Abs. 1, S. 54 Z. 9 bis 27, Ansprüche 1 und 61). Im Rahmen des Ausführungsbeispiels 1 zeigt die NK11 in der Fig. 11, wie sich der A/T-Gehalt bei der Codonoptimierung verringert. Während dieser bei der Wildtyp-Sequenz durchschnittlich bei ca. 50 %-Punkten liegt, sinkt er bei der optimierten Sequenz auf durchschnittlich ca. 30 %-Punkte, was zugleich eine Erhöhung des G/C-Gehalts um ca. 20 %-Punkte bedeutet (vgl. NK11 Fig. 11B und 11D). Das Dokument NK13 offenbart im Rahmen seiner Untersuchungen zur DNA-Vakzinierung eine Codonoptimierung des für das HIV-Peptid gp120 codierenden Gens, bei der alle Wildtyp-Codone durch Codone ersetzt werden, die in hoch exprimierenden humanen Genen verwendet werden (vgl. NK13 S. 1497 Abstract, S. 1499 li. Sp. Z. 1 bis 9). Da dies gemäß NK13 bei nahezu allen natürlichen Aminosäuren eine Steigerung des G/C-Gehalts von mehr als 15 % bedeutet (vgl. NK13 S. 1498/1499 seitenübergr. Satz iVm S. 1498 Fig. 1), ist die Vergrößerung des G/C-Gehalts um mindestens 15 %-Punkte aus NK13 bekannt. Die Autoren der NB5 untersuchen die zytoplasmatischen Konzentrationen von mRNA und die Proteinexpression des kodierten HIV-Gens gag nach Transfektion von Zellen mit DNA-Plasmid-Konstrukten (vgl. NB5 S. 10824 Fig .2). Im Rahmen dieser Studie setzt NB5 Codon-modifizierte Konstrukte ein, deren A/T-Gehalt von 55,9 %-Punkten auf 33,9 %-Punkte und damit um mehr als 15 %-Punkte reduziert worden ist und die sie selbst als codonoptimierte Konstrukte bezeichnet (vgl. NB5 S. 10822 re. Sp. vollst. Abs. Z. 8 bis 15 sowie Abstract le. Satz und S. 10825 re Sp. le. vollst. Abs.).

Dass dabei NB5, NK11 und NK13 Codonoptimierungen von DNA-Vakzinen bzw. DNA-Konstrukten betreffen, führt nicht zu einer anderen Betrachtung. Denn zum einen gelten die Regeln für die Codonoptimierung wegen ihres biologischen Zusammenhangs bei der Proteinbiosynthese, während der die mRNA in der Transkription aus der DNA hergestellt wird, für DNA-Sequenzen ebenso wie für mRNA-Sequenzen. Zudem werden Codonoptimierte mRNA-Vakzine – wie in **II.4.** dargestellt – in der Regel über entsprechend Codonoptimierte DNA-Templates hergestellt, so dass der Fachmann die Codonoptimierung auf DNA-Ebene gleichfalls im Auge hat.

3.1. Der im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 6 eingefügte Disclaimer ist ebenfalls nicht geeignet, die beanspruchte modifizierte mRNA von der Lehre der NK14 abzugrenzen und damit deren Beruhen auf einer erfinderischen Tätigkeit zu begründen. Denn die Lehre der NK14 ist nicht auf HIV-Antigene beschränkt. Vielmehr offenbart NK14 explizit, dass die von ihr beschriebenen mRNA-Vakzine für verschiedene virale Antigene verwendet werden können. Als weitere Beispiele nennt sie u.a. Herpesviren sowie non-A und non-B Hepatitis (vgl. NK14 Patentanspruch 10 und Sp. 22 Z. 18 bis 37).

3.2. Auch die Kombination mit dem Merkmal der mindestens 15 %-igen Erhöhung des G/C-Gehalts kann die erfinderische Tätigkeit der modifizierten mRNA nach Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 6 nicht begründen. Zwar betreffen die NK11, NK13 und NB5 die Codonoptimierung von HIV-Peptide codierenden Sequenzen. Ohne weitere Überlegungen anstellen zu müssen, erkennt der Fachmann aber, dass die in diesen Druckschriften gezeigten Erhöhungen des G/C-Gehalts allgemein für alle codierende Sequenzen gilt und nicht eine für HIV-Peptide codierende Sequenzen spezifische Eigenschaft darstellt, zumal ihm aus seinem Fachwissen – wie mit NK25 belegt ist – bekannt ist, dass mRNA-Sequenzen mit hohem G/C-Gehalt effizienter translatiert werden und er deshalb eine deutliche Erhöhung des G/C-Gehalts anstrebt (vgl. **II.1.**).

3.3. Anhaltspunkte für eine Bestandsfähigkeit der Gegenstände der nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 12, der pharmazeutischen Zusammensetzungsansprüche 13 bis 15 sowie der Verwendungsansprüche 16 und 17 gemäß Hilfsantrag 6 sind ebenfalls nicht zu erkennen; solches hat die Beklagte auch nicht geltend gemacht. Die Merkmale in den Unteransprüchen stellen vielmehr lediglich fachübliche Maßnahmen bei der Codonoptimierung dar, die zudem größtenteils im diskutierten Stand der Technik offenbart sind (vgl. NK14 Sp. 11 Z. 45 bis 52, 57 bis 61, Sp. 24 Z. 64 bis Sp. 25 Z. 1, Sp. 6 Z. 46 bis 49; NK13 S. 1497 Abstract; NK11 S. 23 Z. 25 bis 28, S. 59 Z. 21 bis 25, S. 91 Z. 18 bis 30). Die zusätzlichen Merkmale der pharmazeutischen Zusammensetzungsansprüche und der Verwendungsansprüche sind ebenfalls fachüblich und aus dem diskutierten Stand der Technik bekannt (vgl. NK14 Sp. 7 Z. 61 bis Sp. 8 Z. 9, Sp. 22 Z. 18 bis 37, Patentanspruch 10; NK13 S. 1500 re. Sp. Z. 12 bis 10 von unten). Sie sind daher aus denselben Gründen wie der Patentanspruch 1 nicht patentfähig.

B.
Nebenentscheidungen

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. § 91 Abs. 1 ZPO. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit ergibt sich aus § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 ZPO.

C.
Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift, die auch als elektronisches Dokument nach Maßgabe der Verordnung über den elektronischen Rechtsverkehr beim Bundesgerichtshof und Bundespatentgericht (BGH/BPatGERVV) vom 24. August 2007 (BGBl. I S. 2130) eingereicht werden kann, muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwältin oder Patentanwältin** oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwalt oder Patentanwalt** unterzeichnet oder im Fall der elektronischen Einreichung mit einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz oder mit einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur versehen sein, die von einer internationalen Organisation auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes herausgegeben wird und sich zur Bearbeitung durch das jeweilige Gericht eignet. Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes

(www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schramm

Dr. Münzberg

Werner

Dr. Jäger

Dr. Philipps