



BUNDESPATENTGERICHT

14 W (pat) 33/03

(AktENZEICHEN)

Verkündet am
10. Mai 2005

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend das Patent 38 91 417

...

hat der 14. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 10. Mai 2005 unter Mitwirkung des Vorsitzenden Richters Dr. Schröder, der Richter Dr. Wagner und Harrer sowie der Richterin Dr. Proksch-Ledig

beschlossen:

Auf die Beschwerde der Einsprechenden wird der angefochtene Beschluß aufgehoben und das Patent mit folgenden Unterlagen beschränkt aufrechterhalten:

Patentansprüche 1 bis 4, überreicht in der mündlichen Verhandlung vom 10. Mai 2005, Beschreibung Spalten 1 bis 6 gemäß Patentschrift, 1 Seite Zeichnungen gemäß Patentschrift.

Die weitergehende Beschwerde wird zurückgewiesen.

G r ü n d e

I

Mit dem angefochtenen Beschluß vom 12. März 2003 hat die Patentabteilung 41 des Deutschen Patent- und Markenamts das Patent 38 91 417 mit der Bezeichnung

„Verfahren zur Veränderung eines L-Threonin produzierenden Mikroorganismus und Verwendung eines so erhaltenen Mikroorganismus zur Herstellung von L-Threonin“

in vollem Umfang aufrechterhalten.

Die Aufrechterhaltung wurde im wesentlichen damit begründet, daß das beanspruchte Verfahren nicht nur nacharbeitbar sei, sondern im Hinblick auf die Entgegenhaltungen

- (1) Journal of General Microbiology 1979 110 S 47 bis 59
- (2) Plasmid 1986 16 S 161 bis 167
- (3) Agric Biol Chem 1984 48(9) S 2233 bis 2237
- (4) Biotechnology Letters 1987 9(2) S 77 bis 82
- (5) J Bacteriol 1986 168(1) S 434 bis 436
- (6) J Bacteriol 1975 122(2) S 401 bis 406
- (7) Livshits V A ua "Transposon Tn2555: A new transposon carrying sucrose utilization determinants", Conference on Metabolic Bacterial Plasmids, Tartusk University Press Tallin 1982 S 132 bis 134 und 144 bis 146 (in russischer Sprache und englischer Übersetzung)
- (8) Prikladnaya Biokhimiya I Microbiologiya 1985 21 (5) S 611 bis 616 (als engl. Übersetzung Applied Biochemistry and Microbiology 1986 S 485 bis 490)

auch neu sei und auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

Gegen diesen Beschluß richtet sich die Beschwerde der Einsprechenden.

Die Patentinhaberin hat in der mündlichen Verhandlung neue Patentansprüche 1 bis 4 eingereicht, von denen die Ansprüche 1 bis 4 lauten:

1. Verfahren zur Veränderung eines L-Threonin produzierenden Mikroorganismus, das die folgenden Stufen umfasst:
Behandlung von E. coli VNIIGENETIKA M-1 mit einem Bakteriophagen P1, der an einem Saccharose assimilierenden Stamm gezüchtet wurde, wobei eine Transduktante erhalten wird, die befähigt ist, Saccharose zu assimilieren, und
Kultivierung der von der Transduktanten entnommenen Mutanten, die befähigt sind, in einem Medium zu wachsen, das eine Kon-

zentration an L-Threonin von 5 mg/ml aufweist, wobei Mutanten erhalten werden, die gegenüber L-Threonin stabil sind.

4. Verwendung des nach dem Verfahren gemäß Anspruch 3 erhaltenen Mikroorganismus zur Herstellung von L-Threonin.

Wegen des Wortlauts der Patentansprüche 2 und 3, die auf Weiterbildungen des Verfahrens nach Anspruch 1 gerichtet sind, wird auf die Patentschrift verwiesen.

Zur Begründung ihrer Beschwerde trägt die Einsprechende unter Hinweis auf

- (9) Weide H, Aurich H, Allgemeine Mikrobiologie, 1979 Gustav Fischer Verlag Stuttgart S 348 bis 349
- (10) US 4 278 765
- (11) Hagemann R, Allgemeine Genetik, 1986 Gustav Fischer Verlag Stuttgart S 125 bis 133

im wesentlichen vor, die Nacharbeitbarkeit – in diesem Zusammenhang verweist sie auch auf die BGH-Entscheidung „7-Chlor-6-demethyltetracyclin“ – sei deshalb nicht gegeben, weil spontane Mutationen nicht steuerbar seien und nur mit sehr geringer Häufigkeit eintreten. Zudem stelle die Maßgabe im Patentanspruch 1, die Mutanten in einem Medium zu kultivieren, das eine Konzentration an L-Threonin von 5 mg/ml aufweise, kein Merkmal dar, das dazu geeignet sei, die gewünschte Mutante mit Sicherheit von allen weiteren bekanntlich gleichzeitig entstehenden, aber unterschiedlichen Mutanten zu differenzieren. Darüber hinaus beruhe das Verfahren auch nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, weil (8) eindeutig belege, daß eine vorhandene Threonin-Resistenz zu einer verbesserten Threonin-Ausscheidung führe. Zwar besitze der dort beschriebene Threonin-resistente Stamm M1 nicht die Fähigkeit, gleichzeitig Saccharose zu assimilieren. Wolle der Fachmann jedoch diese Eigenschaft ebenfalls übertragen, so gebe ihm die Entgegenhaltung (8) auch dafür die erforderliche Anregung. Der in diesem Dokument genannte Stamm VL 472 und der über Mutation daraus resultierende, die Threonin-Resistenz tragende Stamm VL 476 verfügten nämlich gleichfalls über diese Fähig-

keit. Mit der Aufzählung beider in Rede stehender Eigenschaften in einem Dokument werde gezeigt, daß der Fachmann auch beide übertragen könne.

Die Einsprechende beantragt,

den angefochtenen Beschluß aufzuheben und das Patent zu widerrufen.

Die Patentinhaberin beantragt,

unter Zurückweisung der Beschwerde im übrigen das Patent auf der Grundlage der im Tenor des Beschlusses genannten Unterlagen beschränkt aufrechtzuerhalten.

Sie ist dem Vorbringen der Einsprechenden in allen Punkten entgegengetreten und hat im wesentlichen geltend gemacht, daß das patentgemäße Verfahren für den Fachmann alleine schon deshalb ohne weiteres nacharbeitbar sei, weil dieser aufgrund seines Wissens um die geringe Mutationsrate bei Spontanmutationen mit entsprechend größeren Ansätzen arbeite. Darüber hinaus sei alleine ein allgemeines Verfahren zur Veränderung eines L-Threonin produzierenden Mikroorganismus, dh zur Bereitstellung eines bestimmten Phänotyps, Gegenstand des Patentanspruches 1, nicht jedoch ein bestimmter Mikroorganismus oder eine bestimmte Mutation. Die erfinderische Tätigkeit sei gegeben, weil die Verfahrensweisen – die dem Fachmann im einzelnen zweifelsfrei bekannt seien – so im Zusammenhang wie im Anspruch 1 angegeben mit keiner der im Verfahren genannten Druckschriften, auch nicht mit (8), nahegelegt würden. Abgesehen davon, daß (8) keine Übertragung der Fähigkeit, Saccharose zu assimilieren, angebe, beschreibe diese auch einen vollständig anderen Weg zur Herstellung eines Threonin-resistenten Mikroorganismus. So werde die Threonin-Resistenz dort mit Hilfe eines Plasmides vom Stamm VL 476 auf den Threonin-produzierenden Stamm M-1 übertragen, nachdem zuvor durch chemische Mutation mit Nitrosoguanidin, dh unter weit we-

niger schonenden Bedingungen, der Threonin-resistente Stamm VL 476 aus dem Stamm VL 472 hervorgegangen.

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Inhalt der Akten verwiesen.

II

Die Beschwerde der Einsprechenden ist zulässig und führt zu dem im Tenor angegebenen Ergebnis.

1. Die geltenden Patentansprüche 1 bis 4 sind zulässig. Sie sind inhaltlich aus der deutschen Übersetzung der ursprünglich in russischer Sprache als PCT-Anmeldung eingereichten Unterlagen Beschreibung S 2 Z 34 bis S 3 Z 20 für den Patentanspruch 1 und S 3 Z 21 bis S 4 Z 20 und S 17 bis 19 für die Patentansprüche 2 bis 4 sowie aus den erteilten Patentansprüchen 1 bis 5 herleitbar.
2. Das Verfahren gemäß geltendem Patentanspruch 1 ist so ausreichend offenbart, daß es ein Fachmann ohne weiteres ausführen kann.

Die Wiederholbarkeit mikrobiologischer Verfahren ist dann nicht mehr gegeben, wenn bei einem eine Mutation einschließenden Verfahren diese nur gelegentlich und zufällig zu den gewünschten Mutanten führt und der Erfolg der Mutation der Ausgangsorganismen ungewiß ist (vgl BGH GRUR 1978 S 162, 164 li Sp – 7-Chlor-6-demethyltetracyclin). Dies trifft im vorliegenden Fall – entgegen der Auffassung der Einsprechenden - nicht zu. So mag eine spontane Mutation zwar nur mit einer geringen Rate, die sich in einem Größenbereich von 10^{-5} bis 10^{-10} /Gen/Replikation bewegt (vgl zB (11) S 124 Abs 2), auftreten. In Anbetracht dieses Wissens wird jedoch ein Fachmann, der mit dem Auffinden bestimmter, über spontane Mutation entstandener Mutanten befasst ist, wie die Patentinhaberin nach Auffassung des Senates zu Recht argumentiert, dieser sehr geringen Häufigkeit durch entsprechend große Ansätze zu begegnen wissen. Bestätigung findet diese Auf-

fassung auch durch den Hinweis in der Entgegnung (11), nach dem ein effizienter Nachweis für Spontanmutanten eines bestimmten Gens anhand der Auswertung einer ausreichend großen Population (10^5 bis 10^{12} Individuen) möglich ist (vgl S 124 Abs 2). Ferner werden mit der Angabe der im Kulturmedium enthaltenen Threonin-Konzentration von 5 mg/ml auch die Selektionsbedingungen im Patentanspruch 1 genannt, die es ermöglichen, den gewünschten Phänotyp zu erhalten, nämlich einen Mikroorganismus vom Stamm E. coli VNIIGENETIKA M-1, dessen Threonin-Resistenz so ausgeprägt ist, daß sein Wachstum bei der gegebenen Threonin-Konzentration nicht gehemmt wird. Damit werden dem Fachmann mit dem Patentanspruch 1 alle wesentlichen Maßnahmen genannt, die ihn in die Lage versetzen, das patentgemäße Verfahren mit dem angestrebten Erfolg durchzuführen, ohne dabei den zumutbaren Aufwand zu überschreiten.

3. Das Verfahren gemäß geltendem Patentanspruch 1 ist neu.

In keiner der dem Senat vorliegenden Entgegnungen wird ein Verfahren zur Veränderung eines L-Threonin produzierenden Mikroorganismus beschrieben, bei dem diesem in einem ersten Schritt mit Hilfe des Phagen P1 die Fähigkeit Saccharose zu assimilieren übertragen wird und diesen Transduktanten sodann in einem zweiten Schritt jene Mutanten entnommen werden, die befähigt sind, in einem Kulturmedium zu wachsen, das eine Threonin-Konzentration von 5 mg/ml aufweist. Dies wird von der Einsprechenden auch nicht in Abrede gestellt.

4. Das beanspruchte Verfahren beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Wie im einleitenden Teil des Streitpatentes ausgeführt wird, sind L-Threonin produzierende Stämme, zu denen auch der Stamm E.coli VNIIGENETIKA M-1 gehört, bekannt. Diese weisen jedoch ua den Nachteil auf, daß sie durch eine niedrige Produktivität gekennzeichnet sind (vgl Patentschrift Sp 1 Z 22 bis 50).

Ausgehend davon, liegt dem vorliegenden Patent die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren vorzuschlagen, mit dem L-Threonin produzierende Mikroorganismen verändert werden können, so daß sie insbesondere eine hohe Ausbeute an L-Threonin liefern (vgl Patentschrift Sp 1 Z 56 bis 63).

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß Patentanspruch 1 mit dem dort im Einzelnen angegebenen Verfahren zur Veränderung L-Threonin produzierender Mikroorganismen.

Anregungen dahingehend, ein Verfahren, das durch die im Patentanspruch 1 angegebenen Maßnahmen gekennzeichnet ist, bereitzustellen, werden dem Fachmann jedoch mit keiner der dem Senat vorliegenden Entgegenhaltungen gegeben. Dieses gilt auch im Hinblick auf die Entgegenhaltung (8). Dieses Dokument betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung Threonin-resistenter E.coli-Stämme. Dabei wird jedoch nicht der Threonin produzierende Stamm dem Mutationsverfahren unterzogen. Die gewünschte Threonin-Resistenz wird in diesem Fall ausgehend vom E.coli K-12 Stamm VL 476 mit Hilfe des Plasmids P1 auf den Threonin produzierenden E.coli Stamm M-1(pYN7) übertragen. Erzeugt wird diese Mutante gemäß (8) unter Verwendung eines Mutagens, dem Nitrosoguanidin, aus dem E.coli K-12 Stamm VL 472 (vgl S 485 Abstract, S 486 Tabelle 1 und S 488 Abs 4 bis 6). Darüber hinaus besitzen zwar der dem Mutationsverfahren unterzogene E.coli Stamm VL 472 und die daraus hervorgegangene Mutante VL 476 die Fähigkeit Saccharose zu assimilieren. Eine Übertragung dieser Eigenschaft zusammen mit der Threonin-Resistenz - oder auch getrennt davon - wird dem Fachmann mit (8) jedoch nicht gelehrt. Vielmehr weist der Stamm M-1 nach der dort beschriebenen Transduktion lediglich die Eigenschaft auf, gegenüber Threonin resistent zu sein (vgl S 486 Tabelle 1 iVm S 488 Abs 5 und 6). So vermittelt diese Entgegenhaltung dem Fachmann – entgegen der Auffassung der Einsprechenden – keine Hinweise, zur Lösung des dem Streitpatent zugrunde liegenden Problems, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem ein das Operon (pYN7) enthaltender Mikroorganismus vom Stamm E. coli VNIIGENETIKA M-1 derart verändert wird, daß zu-

nächst die Fähigkeit, Saccharose zu assimilieren, mit Hilfe des Plasmids P1 auf den Threonin produzierenden E.coli Stamm M-1 übertragen wird und sodann spontane Mutanten dieser Transduktanten ausgewählt werden, die die gewünschte Threonin-Resistenz aufweisen. Dieses gilt umsomehr, als alleine schon zum Erhalt einer Mutante, die gegenüber Threonin resistent ist, patentgemäß ein gänzlich von (8) abweichender Weg beschritten wird. Während nämlich nach diesem Dokument von der Mutante VL 476 ein die Threonin-Resistenz aufweisender DNA-Abschnitt auf den Stamm M-1 übertragen wird, erfolgt die Mutation nach dem Streitpatent auf der DNA des Threonin produzierenden Mikroorganismus selbst. Hinzukommt, daß es sich bei der Anwendung eines Mutagens, wie dem Nitrosoguanidin, gemäß der Lehre von (8), um ein Verfahren handelt, das in weit drastischerer Weise auf die DNA einwirkt, dh auf diesem Wege mit einem weit stärkeren Eingriff in die Nukleodid-Sequenz zu rechnen ist, als bei einer spontanen Mutation.

Nachdem die Entgeghaltung (8) somit nicht nur einen im Hinblick auf den geltenden Patentanspruch 1 vollkommen abweichenden Weg zur Herstellung eines Threonin-resistenten Mikroorganismus lehrt, sondern auch an keiner Stelle dem Fachmann in irgendeiner Weise die Anregung zu vermitteln vermag, ergänzend dazu gegebenenfalls alternative Wege in Erwägung zu ziehen, ist es als erfinderrische Leistung anzusehen, ein Verfahren mit den im Patentanspruch 1 angegebenen Maßnahmen vorzuschlagen. Auf diese Weise wird es dem Fachmann nämlich ermöglicht, nicht nur aufgrund der Verwendung von Spontanmutanten auf sehr viel schonendere Weise, als es aus dem Stand der Technik bekannt ist, zu Threonin-resistenten Mikroorganismen zu gelangen, die Ausführung des Verfahrens ist auch mit einem geringeren Aufwand verbunden. Ist doch die Durchführung eines Übertragungsschrittes unter Anwendung eines Plasmids zur Erzeugung der Threonin-Resistenz patentgemäß nicht erforderlich. Auch war es für den Fachmann nicht von vornherein zu erwarten, daß es mit den im geltenden Patentanspruch 1 angegebenen Verfahrensmaßnahmen möglich wird, einen L-Threonin produzierenden Mikroorganismus derart zu verändern, daß dieser eine hohe Ausbeute an

L-Threonin bei einer reduzierten Dauer der Fermentation liefert (vgl. Patentschrift Sp 1 Z 58 bis 63).

Die Berücksichtigung der weiteren dem Senat vorliegenden, in der mündlichen Verhandlung nicht mehr aufgegriffenen Druckschriften führt zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage.

5. Somit erfüllt das Verfahren gemäß geltendem Patentanspruch 1 alle Kriterien der Patentfähigkeit, sodaß dieser Anspruch Bestand hat.

Das gleiche gilt für die auf den Patentanspruch 1 rückbezogenen Ansprüche 2 und 3, die besondere Ausgestaltungen des Verfahrens nach Patentanspruch 1 betreffen.

Der nebengeordnete Patentanspruch 4 ist auf die Verwendung eines nach dem Verfahren gemäß Patentanspruch 3 erhaltenen Mikroorganismus zur Herstellung von L-Threonin gerichtet. Bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit gelten die vorstehend dargelegten Gesichtspunkte gleichermaßen, so daß dieser Anspruch ebenfalls Bestand hat.

Schröder

Wagner

Harrer

Proksch-Ledig

Na