

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) Veröffentlichung im AB1.
(B) An Vorsitzende und Mitglieder
(C) An Vorsitzende
(D) Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 8. Februar 2008**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1337/05 - 3.3.04

Anmeldenummer: 00969413.4

Veröffentlichungsnummer: 1220940

IPC: C12P 13/12

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Verfahren zur fermentativen Herstellung von L-Cystein oder L-Cystein-Derivaten

Patentinhaber:

Consortium für elektrochemische Industrie GmbH

Einsprechender:

Evonik Degussa GmbH

Stichwort:

Herstellung von L-Cystein/CONSORTIUM

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56, 83, 84, 123(2)

Relevante Rechtsnormen (EPÜ 1973):

-

Schlagwort:

"Zulassen einer Versuchsbeschreibung in das Verfahren (Ja)"

"Hauptantrag - Neuheit (Nein)"

"1. Hilfsantrag - Neuheit, erfinderische Tätigkeit, Nacharbeitbarkeit, Zulässigkeit der Änderungen, Klarheit (Ja)"

Zitierte Entscheidungen:

G 0001/03, T 0019/81, T 1002/92

Orientierungssatz:

-



Aktenzeichen: T 1337/05 - 3.3.04

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.04
vom 8. Februar 2008

Beschwerdeführer:
(Einsprechender)

Evonik Degussa GmbH
Rellinghauser Strasse 1-11
D-45128 Essen (DE)

Vertreter:

Feldmann, Martin
Evonik Degussa GmbH
DG-IPM-PAT
Bau 1042/PB 15
Paul-Baumann-Strasse 1
D-45764 Marl (DE)

Beschwerdegegner:
(Patentinhaber)

Consortium für elektrochemische Industrie GmbH
Zielstattstrasse 20
D-81379 München (DE)

Vertreter:

Potten, Holger
Wacker Chemie AG
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
Hanns-Seidel-Platz 4
D-81737 München (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 12. August 2005 zur Post gegeben wurde und mit der der Einspruch gegen das europäische Patent Nr. 1220940 aufgrund des Artikels 102 (2) EPÜ 1973 zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. Kinkeldey
Mitglieder: B. Claes
D. S. Rogers

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung mit der der Einspruch gegen das Europäische Patent Nr. 1 220 940 mit dem Titel "Verfahren zur fermentativen Herstellung von L-Cystein oder L-Cystein-Derivaten" zurückgewiesen wurde.
- II. Der gegen die Erteilung des Patents eingelegte Einspruch stützte sich auf Artikel 100 a) EPÜ, nämlich mangelnde Neuheit und fehlende erfinderische Tätigkeit, und Artikel 100 b) EPÜ.
- III. Die erteilten Ansprüche 1 bis 8 lauten wie folgt:
- "1. Mikroorganismenstamm der zur fermentativen Herstellung von L-Cystein oder L-Cystein-Derivaten geeignet ist und einen deregulierten Cysteinstoffwechsel besitzt, wobei diese Deregulation des Cysteinstoffwechsels nicht auf einer geänderten CysB-Aktivität beruht, dadurch gekennzeichnet, daß er zusätzlich eine erhöhte CysB-Aktivität besitzt, wobei die CysB-Aktivität ein für ein Wildtyp-CysB typisches Regulationsmuster besitzt.
2. Mikroorganismenstamm der zur fermentativen Herstellung von L-Cystein oder L-Cystein-Derivaten geeignet ist und einen dereguliertem Cysteinstoffwechsel besitzt, wobei diese Deregulation des Cysteinstoffwechsels nicht auf einer veränderten CysB-Aktivität beruht, in dem homologe oder heterologe cysB-Gene verstärkt exprimiert werden, die für CysB mit einem für Wildtyp-CysB typischen Regulationsmuster kodieren.

3. Mikroorganismenstamm nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um einen Escherichia coli Stamm mit dereguliertem Cysteinstoffwechsel handelt, in dem ein Wildtyp-cysB-Gen überexprimiert wird.

4. Mikroorganismenstamm nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Escherichia coli Stämme mit dereguliertem Cysteinstoffwechsel handelt, in dem die Kopienzahl des Wildtyp-cysB-Gens von Escherichia coli erhöht ist und dieses Gen überexprimiert wird.

5. Verfahren zur Herstellung eines Mikroorganismus gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Mikroorganismenstamm mit dereguliertem Cysteinstoffwechsel mittels an sich bekannter Methoden die Kopienzahl eines Wildtyp-cysB-Gens oder eines cysB-Gens kodierend für CysB mit einem für Wildtyp-CysB typischen Regulationsmuster erhöht wird, oder daß mittels an sich bekannter Methoden eine verstärkte Expression des Wildtyp-cysB-Gens oder eines cysB-Gens kodierend für ein CysB mit einem Wildtyp-CysB typischen Regulationsmuster bewirkt wird.

6. Verfahren zur Herstellung von L-Cystein, oder L-Cystein-Derivaten dadurch gekennzeichnet, daß ein Mikroorganismenstamm gemäß, einem der Ansprüche 1 bis 4 in an sich bekannter Art und Weise in der Fermentation eingesetzt wird und das L-Cystein oder L-Cystein-Derivat aus dem Fermentationsansatz abgetrennt wird.

7. Plasmid, dadurch gekennzeichnet, daß es genetische Elemente zur Deregulierung des Cysteinstoffwechsels besitzt, wobei diese genetischen Elemente keine

Veränderung der CysB-Aktivität bewirken, sowie ein cysB-Gen unter Kontrolle eines Promotors enthält.

8. Verfahren zur Herstellung eines Mikroorganismenstammes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß in einen Mikroorganismenstamm ein Plasmid gemäß Anspruch 7 eingebracht wird."

IV. In der vorliegenden Entscheidung wird auf folgende Entgegenhaltungen und Dokumente Bezug genommen:

(D1) WO 97/15673

(A1) Römpp Lexikon Biotechnologie und Gentechnik 1999, S. 668.

(A2) Fincham (1983), *Genetics*, S. 371.

(A3) Colyer *et al.* (1994), *Mol. Microbiol.* Vol. 13, S. 797-805.

(A4) Kredich (1987), in Neidhardt *et al.* (1987): "*Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*", S. 419-428.

(A5) Shi & Bennett (1994), *J. Bact.*, Vol. 176, S. 7017-7023.

(A7) Miller (1991), "A Short Course in Bacterial Genetics, A Laboratory Manual und Handbook for *Escherichia coli* and related Bacteria", Table 1.

- (A8) Pettijohn (1996), in Neidhardt *et al.* (1996),
Escherichia coli and *Salmonella*, S. 158-162.
- (A9) Nakamori *et al.* (1998), *Appl. Environm. Microb.*,
Vol. 64, S. 1607-1611.
- (D10) Versuchsbeschreibung, eingereicht mit der
Beschwerdebegründung vom 2. Dezember 2005

V. Ihre Entscheidung, den Einspruch zurückzuweisen und das Patent unverändert aufrechtzuerhalten, hat die Einspruchsabteilung bezüglich der Neuheit (Artikel 54 EPÜ) der unabhängigen Ansprüche 1 und 7 (siehe oben Absatz III) damit begründet, dass bezüglich des Anspruchs 1 die technische Lehre der Entgegenhaltung (D1) von der Einsprechenden falsch interpretiert worden sei. Bei richtigem technischen Verständnis sei deren Lehre nicht neuheitsschädlich für den im Anspruch 1 definierten Mikroorganismenstamm. Dass die in der Entgegenhaltung (A5) beschriebene technische Lehre die selbe sei wie der Gegenstand des Anspruchs 7 sei nicht mit ausreichender Sicherheit nachgewiesen worden.

Bezüglich der erfinderischen Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ) aller Ansprüche im Lichte des nächstliegenden Standes der Technik, Entgegenhaltung (D1), führte die Einspruchsabteilung aus, dass sie bei korrekter Anwendung des in der Rechtsprechung der Beschwerdekammern entwickelten "could/would-approach" gegeben sei. Schon die Tatsache, dass sich von neun zitierten Entgegenhaltungen nur eine einzige überhaupt mit der fermentativen Herstellung von Cystein, dem Ziel des Streitpatents, befasse, zeige das. Es sei zwar unstrittig, dass CysB eine wichtige Rolle in der

Cystein-Biosynthese spiele und es deshalb ein naheliegendes Zielmolekül für weitere Untersuchungen sei, wenn die zu lösende Aufgabe darin gesehen werde, die fermentative Herstellung von L-Cystein zu optimieren. Dies treffe jedoch auch für alle anderen Gene zu, die in der Cystein-Biosynthese involviert seien, also die in der Entgegenhaltung (D1) ebenfalls beschriebenen Gene für CysD, C, H, G, I, J, K und M. Die Entgegenhaltungen (D1), (A3) und (A4) führten vom beanspruchten Gegenstand weg, insbesondere auch der Vorschlag in der Entgegenhaltung (D1), eine konstitutiv aktive CysB-Variante zur Steigerung der Cysteinausbeute zu verwenden.

Die Einspruchsabteilung führte weiter aus, dass ein Offenbarungsmangel im Sinne des Artikels 83 EPÜ auch nicht erkennbar sei. Die zitierten Entgegenhaltungen in Verbindung mit der Offenbarung des Streitpatents in den Absätzen [0024] und [0025] belegten ohne Zweifel was der Fachmann zum Prioritätszeitpunkt wusste, und mit der Hinterlegung eines das CysB-Gen enthaltenen Plasmids bei der anerkannten Hinterlegungsstelle DSMZ sei eine Ausführungsform der Erfindung öffentlich zugänglich gemacht worden. Schließlich habe die Einsprechende keine experimentellen Daten vorgelegt, die belegten, dass die Beschreibung des Streitpatents ungenügend für einen Fachmann sei, um die Erfindung in ihrer Gesamtheit auszuführen.

- VI. Mit der Beschwerdebegründung wurde eine Versuchsbeschreibung eingereicht. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) hat die Beschwerdebegründung erwidert.
- VII. In der mündlichen Verhandlung vor der Kammer, die am 8. Februar 2008 stattfand, reichte die

Beschwerdegegnerin einen neuen 1. Hilfsantrag ein, bestehend aus den Ansprüchen 1 bis 8. Mit Ausnahme des Anspruchs 7 waren die Ansprüche dieses Hilfsantrags identisch mit den erteilten Ansprüchen.

Dieser Anspruch 7 lautete:

"7. Plasmid, dadurch gekennzeichnet, daß es genetische Elemente zur Deregulierung des Cysteinstoffwechsels besitzt, wobei diese genetischen Elemente keine Veränderung der CysB-Aktivität bewirken und nicht für eine Topoisomerase I kodieren, sowie ein cysB-Gen kodierend für CysB mit einem für Wildtyp-CysB typischen Regulationsmuster unter Kontrolle eines Promotors enthält."

VIII. Die schriftlich sowie in der mündlichen Verhandlung von der Beschwerdeführerin (Einsprechende) vorgetragene und für die Entscheidung relevanten Argumente lassen sich im wesentlichen wie folgt zusammenfassen:

Hauptantrag, Anspruch 7

Zulassen der Versuchsbeschreibung (Dokument (D10)) in das Beschwerdeverfahren

- Die mit der Beschwerdebegründung eingereichte Versuchsbeschreibung (Dokument (D10)) sei eine Reaktion auf die in der angefochtene Entscheidung von der Einspruchsabteilung vertretene Auffassung, dass der Gegenstand des Anspruchs 7 neu sei, weil ein Einfluss von Topoisomerase I auf den Cysteinstoffwechsel generell und die Deregulierung des Cysteinstoffwechsels nicht ausreichend

nachgewiesen worden sei. Der Versuchsbericht zeige dies aber nun und sei somit hochrelevant für die Beurteilung der Neuheit des Gegenstandes von Anspruch 7 und sollte deswegen im Beschwerdeverfahren berücksichtigt werden.

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- Anspruch 7 sei somit nicht mehr neu gegenüber dem in der Entgegenhaltung (A5) beschriebenen Plasmid p106T9 (Tabelle 1). Das Plasmid p106T9 enthalte ein *cysB*-Gen unter der Kontrolle eines Promoters und ein *topA*-Gen. Wie aus der Entgegenhaltung (A7) ersichtlich wäre, stünde *topA* für das Protein Topoisomerase I von der der Fachmann wisse, dass es viele Protein-DNA Interaktionen beeinflusse (siehe auch Entgegenhaltung (A8)).
- Die genannte Versuchsbeschreibung (D10) belegte, dass die Überproduktion des *topA*-Gens in einem Cystein produzierenden *E. coli*-Stamm zu einer Erhöhung der produzierten Cysteinmenge führe. Das *topA* Gen falle somit unter den Wortlaut des Anspruchs 7 "genetisches Element zur Deregulierung des Cysteinstoffwechsels, wobei diese genetische Elemente keine Veränderung der Cys-B-Aktivität bewirken".

1. Hilfsantrag

Geänderter Anspruch 7 - Artikel 84 und 123(2) EPÜ

- Der geänderte Anspruch 7 sei unter den Erfordernissen der Klarheit und unzulässigen Erweiterung zu beanstanden, da auch Allele unter den

Wortlaut des Anspruchs fielen und der Anspruch so breit formuliert sei, dass sogar Ausführungsformen darunter fielen, die bekannte cysB Gene umfassten.

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- Die in den Ansprüchen 1 und 2 definierten Mikroorganismenstämme mit erhöhter CysB-Aktivität des Wildtyps seien nicht von den in der Natur vorkommenden Mikroorganismen zu unterscheiden, die ebenfalls ein Wildtyp-CysB typisches Regulationsmuster und eine erhöhte CysB-Aktivität aufweisen. Es werde nicht offenbart, im Vergleich zu welchem Ausgangswert die Erhöhung bestimmt wird. Die Ansprüche seien daher aufgabenhaft formuliert. Die in Entgegenhaltung (D1) beschriebenen CysE-Gen-Mutanten könnten durchaus eine CysB-Aktivität wie beansprucht aufweisen. Auch die in Entgegenhaltung (A9) auf Seite 1610, linke Spalte, Zeilen 18 bis 21, beschriebenen *E.coli* Wildtyp Stämme könnten diese CysB-Aktivität aufweisen.

- Entgegenhaltung (D1) beschreibe zwar Mikroorganismen mit einem auf der CysE-Ebene deregulierten Cysteinestoffwechsel. Auf Seite 19, in Zeilen 3 bis 7 werde jedoch ausgeführt, dass eine weitere Steigerung der Cysteinausbeute möglich ist "*durch eine Deregulierung des Regulatorproteins cysB auf Genebene im Sinne einer konstitutiven Expression*". Die Entgegenhaltungen (A1) und (A2) zeigten, was in der Fachwelt der Begriff "konstitutive Expression", hier des Regulatorproteins CysB, bedeute, nämlich die weitgehend ständige Biosynthese des Proteins als Genprodukt. Hätten die Verfasser der Entgegenhaltung

(D1) die in den Entgegenhaltungen (A3) und (A4) beschriebenen konstitutiv aktiven CysB Mutanten gemeint, hätten sie diese auch genannt. Da in der Entgegenhaltung (D1) keine Einschränkung der Regulatorproteine auf den Wildtyp oder von den Allelen abgeleiteten Proteine erfolgt sei, sei Anspruch 1 nicht neu.

- Anspruch 4 sei nicht neu im Hinblick auf die in Entgegenhaltung (A3), auf Seite 799, Table 1 und in Entgegenhaltung (A4), auf Seite 424, 2. Absatz, Zeilen 9 bis 10, linke Spalte, beschriebene Fermentation von Mikroorganismen, in denen die Kopienzahl des Wildtyp-cysB-Gens erhöht ist wodurch dieses Gen überexprimiert werde, weil es nicht auszuschließen sei, dass diese Mikroorganismen einen "deregulierten" Cysteinstoffwechsel besitzen.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

- Als nächstliegender Stand der Technik sei Entgegenhaltung (D1) anzusehen. Die Aufgabe des Streitpatents bestehe darin, die CysB-Aktivität in Mikroorganismen zu erhöhen, um L-Cystein und L-Cysteinderivate herzustellen. CysB spiele unstrittig eine wichtige Rolle in der Cystein-Biosynthese und sei somit ein naheliegendes Zielmolekül für die zu lösenden Aufgabe. Dass der Fachmann gemäß der Lehre der Entgegenhaltung (D1), wie von der Einspruchsabteilung argumentiert, dazu angeleitet werde, eine konstitutiv aktive CysB-Variante und nicht den Wildtyp zur Steigerung der Cysteinausbeute zu verwenden, müsse relativiert werden, weil die Entgegenhaltung (D1) und somit diese Anregung aus dem

Haus der Patentinhaberin selbst käme und keine Bestätigung in der Literatur fände. Gemäß der Entscheidung T 19/81 (siehe Punkt 5.3, *infra*) belege die Aussage in einer einzelnen Patentschrift noch kein Vorurteil dessen Überwindung einer erfinderischen Tätigkeit bedürfe. Darüber hinaus sei der Entgegenhaltung (A4) zu entnehmen, dass für die maximale Expression des für die Cystein-Biosynthese wichtigen Cysteinregulons u. a. das CysB-Protein notwendig sei. Der Fachmann werde daher die Expression eines cysB-Allels als nicht *prima facie* erfolgversprechend ansehen, sondern, wie beansprucht, das cysB-Wildtypgen überexprimieren, um die Cysteinproduktion zu erhöhen.

- Auch der Gegenstand des Anspruchs 7 sei nicht erfinderisch, da das Plasmid ein ganz allgemeines cysB-Gen enthalte. Da es ein Wildtypgen und eine große Zahl von Allelen gebe, umfasse dieser Anspruch in der Mehrzahl von der Patentinhaberin selbst als nicht erfinderisch bezeichnete Varianten.

Nacharbeitbarkeit (Artikel 83 EPÜ)

- Gemäß Artikel 83 EPÜ müsse der Fachmann in der Lage sein, den gesamten Gegenstand der Ansprüche, nicht nur einen Teil davon, ohne unzumutbares Herumexperimentieren und ohne eigenes erfinderisches Zutun ausführen können. Im Streitpatent gebe es aber eine Häufung von unklaren Begriffen und mit der Quantität dieser unklaren Begriffe werde eine neue Qualität erreicht, die als nicht ausreichende Offenbarung zu bezeichnen sei. Das Streitpatent offenbare weiterhin cysB-Gene in nur einer kleinen

Anzahl von Mikroorganismen und es sei unbekannt, ob es sie in beliebigen Stämmen gebe und ob es ein allgemein verbindliches Wildtyp-CysB typisches Regulationsmuster gebe. Der hinterlegte Mikroorganismus betreffe nicht das cysB-Gen, sondern einen bestimmten *E. coli*-Stamm. Weiterhin könne der Fachmann dem Streitpatent nicht entnehmen, was die CysB-Aktivität kennzeichnet und wie man sie misst. Die Ansprüche gäben nur Aufgaben wieder, keine Lösungen. Das Streitpatent verwende Reporteransätze unter Verwendung von cys-Genen, was für einen Cysteinproduzenten ungeeignet sei. Eine Vielzahl von komplizierten Maßnahmen mit noch zu entwickelnden Methoden müssten ergriffen werden, was über das dem Fachmann zumutbare Maß hinausgehe. Für die Ansprüche 1 bis 5 müsse gefolgert werden, dass entweder die Patentinhaberin das Wildtyp-CysB-Protein typische Regulationsmuster, das ein wesentliches Merkmal der Ansprüche sei, nicht erkannt habe und damit nicht sinnvoll einsetzen könne oder dass es das Muster gar nicht gebe.

- IX. Die schriftlichen sowie in der mündlichen Verhandlung von der Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) vorgetragene und für die Entscheidung relevanten Argumente lassen sich im wesentlichen wie folgt zusammenfassen:

Hauptantrag

Zulassen des Versuchsberichts (Dokument (D10)) in das Beschwerdeverfahren

- Der mit der Beschwerdebegründung eingereichte Versuchsbericht (Dokument (D10)) wurde verspätet eingereicht und sei für den beanspruchten Gegenstand nicht relevant.

- Dokument (D10) betreffe zum einen nicht den Anspruch 1 des Streitpatents und zum anderen sei anhand der Daten keine eindeutige Aussage möglich, ob die Topoisomerase I den Cysteinstoffwechsel überhaupt dereguliert. Der Unterschied in dem einzigen Experiment zwischen den normalen L-Cystein Produzenten (8,8 g/Kg) und dem "deregulierten" L-Cystein Produzenten (9,3 g/Kg) betrage 5,7%. Ein derartig geringer Unterschied in nur einem einzigen Versuch könne zufallsbedingt sein. Außerdem schwankten ohnehin die Fermentationsausbeuten in der Produktion von Proteinen/Cystein schon in einer Größenordnung von mindestens 10%. Auch dies zeige, dass der Unterschied eine Zufallsschwankung sein könne. Die eingereichte Versuchen seien daher *prima facie* nicht relevant.

- Die Cystein Mengenangabe (g/Kg) in Dokument (D10) sei unverständlich, da es unklar sei, auf welche Masse in Kg sich die g Angaben bezögen.

- Das in Dokument (D10) beschriebene Fermentationsverfahren sei nicht vergleichbar mit der Fermentation im Streitpatent, da es nicht nach den dort beschriebenen Bedingungen durchgeführt worden sei. Ein grundlegender Unterschied läge darin, dass in der Entgegenhaltung (A5) intrazellulär und deswegen in proteingebundener Form produziert würde,

während im Streitpatent extrazelluläres Cystein produziert werde.

- Das Dokument sollte daher nicht in das Verfahren zugelassen werden.

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- Weil somit nach wie vor nicht mit der in der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts geforderten Sicherheit gezeigt worden sei, ob Topoisomerase I den Cysteinstoffwechsel überhaupt dereguliert, sei das in der Entgegenhaltung (A5) beschriebene Plasmid P106T9 nicht neuheitschädlich.

1. Hilfsantrag

Geänderter Anspruch 7, Disclaimer (Artikel 84 und 123 (2) EPÜ)

- Der in der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung nicht offenbarte Disclaimer in Anspruch 7 sei zulässig, da es sich bei der Offenbarung der Entgegenhaltung (A5) um eine zufällige Vorwegnahme nach Artikel 54 (2) EPÜ handle. Sie sei so unerheblich für die beanspruchte Erfindung und läge so weitab von ihr, dass der Fachmann sie bei der Erfindung nicht berücksichtigt hätte. Die in der Rechtsprechung der Grossen Beschwerdekammer entwickelten Kriterien für einen nach Artikel 123(2) EPÜ zulässigen Disclaimer seien daher erfüllt.

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

- Ein Wildtypstamm eines Mikroorganismus habe *per definitionem* keinen deregulierten Stoffwechsel. Schon der Oberbegriff in den Ansprüchen 1 und 2 schließe daher Wildtypstämme aus.
- Eine konstitutive Expression umfasse gerade nicht ein Wildtyp-typisches Regulationsmuster. Eine konstitutive, d.h. andauernde, unregelmäßige Expression, stehe im diametralen Gegensatz zu einer Wildtyp-typischen, d.h. fein geregelten, Expression. Die Entgegenhaltung (D1) sei daher nicht neuheitsschädlich für den beanspruchten Gegenstand.
- Die Entgegenhaltung (A3) beschreibe keinen Mikroorganismenstamm mit dereguliertem Cysteinestoffwechsel im Sinne des Anspruchs 2 auf den sich Anspruch 4 rückbeziehe.
- Der in dem geänderten Anspruch 7 enthaltene Disclaimer, der die Topoisomerase I ausschließe, stelle die Neuheit gegenüber der Entgegenhaltung (A5) her.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

- Die Auswahl des *cysB*-Gens für die Lösung der Aufgabe, die L-Cysteinausbeute zu erhöhen aus der von der Beschwerdeführerin selbst zitierten großen Zahl von anderen, die Cystein-Biosynthese regulierenden Gene sei schon für sich alleine erfinderisch. Die beanstandeten Ansprüche wählten aber nicht nur das *cysB*-Gen als zu modifizierendes Gen aus dieser

Vielzahl geeigneter Gene aus sondern definieren auch die Art und Weise, in der das cysB-Gen modifiziert sein um, sich vorteilhaft auf die L-Cystein Herstellung auszuwirken.

- Dass die von der Erfindung weg führende Offenbarung in der Entgegenhaltung (D1) aus dem Hause der Pateninhaberin stamme, sei völlig unerheblich und die von der Beschwerdeführerin zitierte Entscheidung T 19/81 sei auf den vorliegenden Sachverhalt nicht anwendbar. Die Entgegenhaltung (A9) bestätige die Lehre der Entgegenhaltung (D1).
- Das Plasmid des Anspruchs 7 sei durch keine der Entgegenhaltungen nahe gelegt.
- Die Beispiele des Streitpatents belegten sowohl die Vorteile der Erfindung, wodurch die Aufgabe im gesamten beanspruchten Bereich als gelöst zu betrachten sei, als auch, wie die CysB-Aktivität gemessen werden könne.

Nacharbeitbarkeit (Artikel 83 EPÜ)

- Die angeblich unklaren Begriffe seien in üblichen Lehrbüchern und Fachpublikationen zu finden und ohnehin sei mangelnde Klarheit von Ansprüchen kein Einspruchsgrund.
- Die Durchführung eines Reportergenansatzes mit den konkret im Streitpatent beschriebenen Mitteln, Maßnahmen und Mikroorganismen sei zulässig und die Übertragung der Ergebnisse auf die beanspruchten Mikroorganismen für den Fachmann klar und naheliegend.

X. Der Kammer lagen folgende Anträge vor:

Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 1 220 940.

Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte die Beschwerde der Beschwerdeführerin zurückzuweisen; oder die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Streitpatent auf der Basis des 1. Hilfsantrages aufrechtzuerhalten.

Entscheidungsgründe

Hauptantrag

Zulassen der Versuchsbeschreibung (Dokument (D10)) in das Beschwerdeverfahren

1. In den Verfahren vor den Beschwerdekammern sollten neue Tatsachen und Beweismittel, die über die in der Einspruchsschrift angegebene Tatsachen und Beweismittel zur Stützung der vorgebrachten Einspruchsgründe hinausgehen, nur in Ausnahmefällen zum Verfahren zugelassen werden, beispielsweise dann, wenn die neuen Unterlagen *prima facie* hochrelevant in dem Sinne sind, dass sie höchstwahrscheinlich der Aufrechterhaltung des europäischen Patents entgegenstehen. Dabei sollten auch andere relevante Faktoren des jeweiligen Falls berücksichtigt werden, insbesondere, ob und mit welcher Begründung der Patentinhaber Einwände gegen die Zulässigkeit der neuen Unterlagen erhebt und welche

- Verfahrenskomplikationen die Zulassung der neuen Unterlagen voraussichtlich mit sich brächte (siehe u.a. die Entscheidung T 1002/92, ABl. 1995, 605).
2. Im vorliegenden Fall wurde das Dokument (D10) von der Beschwerdeführerin mit der Beschwerdebegründung eingereicht und ist eine experimentelle Antwort auf die in der angefochtene Entscheidung von der Einspruchsabteilung vertretenen Auffassung, die zur Anerkennung der Neuheit des Gegenstands des Anspruchs 7 im Lichte des in der Entgeghaltung (A5) beschriebenen Plasmids p106T9 geführt hatte, dass ein Einfluss von Topoisomerase I auf den Cysteinestoffwechsel im Generellen und die Deregulierung des Cysteinestoffwechsels im Speziellen nicht ausreichend nachgewiesen wurde.
 3. Wenn die in Dokument (D10) beschriebenen Experimente erst einmal unbefangen als solche, noch unbeeinflusst durch die von der Beschwerdegegnerin erhobenen Kritik, betrachtet werden, zeigen sie *prima facie*, dass in L-Cystein produzierenden Mikroorganismen die Anwesenheit und Expression eines topA-Gens, das für die Topoisomerase I kodiert, die Cysteinausbeute erhöht, was *per definitionem* bedeutet, dass der Cysteinestoffwechsel dereguliert ist. Der Unterschied der L-Cysteinausbeute zwischen den normalen L-Cystein Produzenten (8,8 g/Kg) und dem "deregulierten" L-Cystein Produzenten (9,3 g/Kg) beträgt 5,7%.
 4. Nach Auffassung der Kammer ist das Dokument (D10) also auf den ersten Blick hochrelevant für die Frage der Neuheit des Gegenstands von Anspruch 7 in dem Sinne, dass die gezeigten Daten die Aufrechterhaltung des

europäischen Patents gefährden können. Diese in der Rechtsprechung der Beschwerdekammern geforderte Voraussetzung für das Zulassen spät eingereichter Dokument liegt somit vor.

5. Die Tatsache, dass das Dokument (D10) nicht die Patentfähigkeit des Anspruch 1, sondern des Anspruchs 7 betrifft, ein Argument der Beschwerdegegnerin, warum das spät eingeführte Dokument (D10) nicht mehr in das Verfahren zuzulassen sei, ist irrelevant, da Anspruch 7 ein Anspruch eines Antrags ist, in dem alle Ansprüche den Erfordernissen des EPÜ genügen müssen, damit ihm als Ganzes stattgegeben werden kann. Die Kammer lässt somit das Dokument (D10) in das Beschwerdeverfahren zu.

Neuheit des Anspruchs 7 (Artikel 54 EPÜ)

6. Es wird von der Beschwerdegegnerin nicht bestritten, dass das in der Entgegenhaltung (A5) beschriebene Plasmid p106T9 (Tabelle 1) ein CysB-Gen unter der Kontrolle eines Promoters und ein topA-Gen trägt, wie die Tabelle 1 und die Zeichnung 1 zeigen. Sie argumentiert jedoch, dass das alleine noch nicht sicher stelle, dass das Topoisomerase I Gen (topA Gen) ein genetisches Element zur Deregulierung des Cysteinestoffwechsels, wobei dieses genetische Element keine Veränderung der Cys-B-Aktivität bewirkt, so, wie es im Anspruch 7 definiert und gefordert ist. Die in der Versuchsbeschreibung des Dokuments (D10) vorgelegten Ergebnisse zeigten auch nur in einem einzigen Experiment einen Unterschied von lediglich 5,7% zwischen den normalen L-Cystein Produzenten (8,8 g/Kg) und dem "deregulierten" L-Cystein Produzenten (9,3 g/Kg). Da Fermentationsausbeuten bei der Produktion von Proteinen,

hier Cystein, schon in einer Größenordnung von mindestens 10% schwankten, sei dieser Unterschied nicht aussagekräftig.

7. Die Kammer stellt fest, dass die Daten des Versuchsberichts (Dokument (D10)) als solche zeigen, dass eine Überproduktion des topA-Gens in einem Cystein produzierenden *E. coli*-Stamm zu einer Erhöhung der produzierten Cysteinmenge führt. Ohne gute Gründe für eine Annahme, dass zwischen diesen beiden zu beobachtenden Ereignissen keine genetische Regelkausalität im Sinne des Anspruchs 7 vorliegt, lassen die gezeigten Werte den Schluss zu, dass, wie in Anspruch 7 gefordert, der Cysteinstoffwechsel dereguliert ist.

8. Die Beschwerdegegnerin hat nun diese aus den Ergebnissen der Versuche im Dokument (D10) abzuleitende Aussage mit einer Reihe von Argumenten zu entkräften versucht: Erstens sei der gezeigte Unterschied in der Produktion von Cystein im Vergleich zu bekanntermaßen schwankenden Fermentationsausbeuten in der Produktion von Cystein von bereits mindestens 10% nicht aussagekräftig; zweitens sei das Fermentationsverfahren im Dokument (D10) nicht vergleichbar mit demjenigen des Streitpatents und drittens liege ein grundlegender Unterschied zwischen den zu vergleichenden Daten darin, dass in der Entgegnung (A5), deren Relevanz mit dem Experiment im Dokument (D10) gezeigt werden sollte, das Cystein intrazellulär und damit "höchstwahrscheinlich" (siehe Beschwerdeerwiderung vom 1. Juni 2006, Seite 4, erster Absatz) in proteingebundener Form produziert werde, während im Streitpatent extrazelluläres molekulares

- Cystein/Cystin produziert werde, das durch einfaches Isolieren einer industriellen Verwendung zugänglich sei.
9. Allen diesen Einwänden kann schon damit begegnet werden, dass es nicht das Ziel des Versuchs im Dokument (D10) war, einen Vergleich der Cysteinproduktion mittels den im Streitpatent beschriebenen Methoden mit dem in der Entgegenhaltung (A5) beschriebenen Plasmid anzustellen, sondern auf die Begründung der Einspruchsabteilung zu antworten, dass nicht mit der nötigen Sicherheit gezeigt worden sei, dass die genetische Ausstattung des in der Entgegenhaltung (A5) beschriebenen Plasmids den Merkmalen des Anspruchs 7 entspricht.
 10. Des Weiteren hätte die Beschwerdegegnerin, um die Kammer zu überzeugen, ihre reine Behauptung, dass eine bessere Cysteinausbeute von 5,7% im Hinblick auf eine "normale" Schwankung bei der Produktion von Cystein von bereits 10% keinen Schluss auf eine bessere Ausbeute zuließe, mit weiteren Daten und Ergebnissen, sei es aus dem Stand der Technik oder selbst durchgeführten, untermauern können. Bei der gegebenen Sachlage steht für die Kammer dieses Argument ohne weitere, stützende Ergebnisse bezüglich der Produktionsschwankung den Ergebnissen des Dokuments (D10) in schwächerer Weise entgegen.
 11. Auch die Kritik der Beschwerdegegnerin an der nicht relevanten Versuchsdurchführung der Experimente können die Überzeugung der Kammer, dass die Experimente eine durch das topA-Gen beeinflusste Deregulierung des Cysteinstoffwechsels ohne Veränderung der CysB-Aktivität zeigen, nicht ändern. Der vorliegende Fall liegt nicht so, dass - wie in der Tat gefordert von der Rechtsprechung - zum Beispiel eine beanspruchte

Verbesserung gegenüber dem Stand der Technik beweisende Versuchsdurchführungen vergleichbar sein müssen. Vielmehr geht es hier darum, die Zweifel der Einspruchsabteilung, ob die Anordnung der Gene im Plasmid p106T9 mit ihren Regelmechanismen derjenigen des Anspruchs 7 entspricht und somit unter die in diesem Anspruch gewählte Definition fällt, auszuräumen. In diesem Sinne können auch die oben genannten Schlussfolgerungen aus den Daten des Dokuments (D10) nicht mit dem Argument entwertet werden, dass unterschiedliche Versuchsbedingungen gewählt worden seien, solange es genetisch-wissenschaftlich plausibel ist, dass die gewählten Versuchsbedingungen diesen Regelmechanismus zeigen. Ferner ist auch die Kritik, dass intrazellulär und extrazellulär produziertes Cystein in den zu vergleichenden Situationen zu Verfälschungen der Ergebnisse führten, nicht geeignet, die Kammer von ihrer Überzeugung abzubringen, dass die Daten des Dokuments (D10) geeignet sind zu zeigen, dass die anspruchsgemäßen Regelmechanismen in der Entgegenhaltung (A5) vorliegen. Auch hier gilt das oben bereits Gesagte, dass mit den Versuchen kein Vergleich von Ausbeuten zwischen der Produktion mit dem Plasmid p106T9 der Entgegenhaltung (A5) und den Methoden des Streitpatents angestrebt wird, vielmehr soll die Begründung der Einspruchsabteilung, der Regelmechanismus sei nicht ausreichend nachgewiesen worden, beantwortet werden. Dazu genügt es, auch mit einem Versuch, der nicht genau den im Streitpatent beschriebenen Methoden entsprechen muss, zu zeigen, dass die genetische Konstitution des Plasmid p106T9 den Merkmalen des Anspruchs 7 entspricht. Die Beschwerdeführerin hat im Übrigen mit ihrer Wortwahl, dass "höchstwahrscheinlich" (siehe Punkt 8 *supra*) die Produktion von Cystein im

Streitpatent anders als im Versuchsbericht erfolgt, selbst Zweifel geäußert, ob das mit Sicherheit auch so ist.

12. Abschließend sei noch erwähnt, dass sich die Kammer der Frage der Beschwerdeführerin anschließt, inwiefern die Mengenangabe g/Kg in dem Vergleichsbericht unklar sei und welche Auswirkung das gegebenenfalls auf die Plausibilität der Versuchsergebnisse im hier dargelegten Kontext haben könnte. Die Kammer sieht keine.
13. Die Kammer erachtet somit die Argumente der Beschwerdegegnerin, mit denen die Ergebnisse des Dokuments (D10), dass das in der Entgegenhaltung (A5) beschriebene Plasmid p106T9 die genetischen Regelmechanismen zeigt wie sie im Anspruch 7 definiert sind, widerlegt werden sollten als weniger überzeugend als die im Dokument (D10) gezeigten Ergebnisse an. Der Gegenstand des Anspruchs 7 ist somit nicht mehr neu.

1. Hilfsantrag

Geänderter Anspruch 7 - Zulässigkeit des "Disclaimers" in Bezug auf die Artikel 123(2) und 84 EPÜ

14. Der Titel der Entgegenhaltung (A5) lautet: "*Effects of rpoA and cysB mutations on acid induction of biodegradative arginine decarboxylase in Escherichia coli*". Die in diesem wissenschaftlichen Artikel dargelegten Daten zeigen, dass eine mögliche Interaktion zwischen CysB und der α Subunit der RNS Polymerase eine Rolle spielen könnte bei der Aktivierung der *adi* Transkription. Die Entgegenhaltung (A5) befasst sich also auf rein wissenschaftliche Weise mit der Frage,

inwieweit ein Wildtyp-cysB-Gen für eine wirksame Induktion der *adi* Expression erforderlich ist und betrifft somit keine Fermentationsverfahren zur Herstellung von L-Cystein oder L-Cystein-Derivaten, die den Kern des Streitpatents darstellen. Auch wenn der hier zu prüfende Anspruch 7 dieses Fermentationsverfahren nicht nennt, stellt das beanspruchte Plasmid ein Mittel zu diesem Zweck dar und wird von der Kammer bei der hier zu beantwortenden Frage, ob der Disclaimer nach den in der Entscheidung der Grossen Beschwerdekammer G 1/03 (ABl. EPO, 2004, 413) aufgestellten Kriterien gemäß Artikel 123(2) EPÜ zulässig ist, in diesem technischen Zusammenhang beurteilt.

15. In der Tabelle I der Entgegenhaltung (A5) ist in der Liste der Plasmide, die für die Studie der Entgegenhaltung verwendet wurden, das Plasmid p106T9 aufgeführt, das oben aus den in den Punkten 6 bis 12 dargelegten Gründen von der Kammer als neuheitsschädlich für das in Anspruch 7 definierte Plasmid angesehen wurde.

16. Somit dient der "Disclaimer" in Anspruch 7 "... und nicht für eine Topoisomerase I kodieren ..." dazu, dieses zufällig in der Entgegenhaltung (A5) als ein Vehikel für die Beantwortung der sich dort stellenden Fragen nach einem bestimmten Regelmechanismus genannte Plasmid p106T9 aus dem Schutzzumfang des Anspruchs 7 auszuschließen und damit die Neuheit wieder herzustellen gegenüber einer, wie es in der Entscheidung G 1/03 (siehe *supra*) u. a. in der Entscheidungsformel, Punkt 2.1 heisst: "... (z)ufälligen Vorwegnahme nach Artikel 54 (2) EPÜ ...;" wobei eine Vorwegnahme dann als zufällig erachtet wird "... wenn sie so unerheblich für

die beanspruchte Erfindung ist und so weitab von ihr liegt, dass der Fachmann sie bei der Erfindung nicht berücksichtigt hätte." Die Kammer ist überzeugt, dass die wissenschaftliche Arbeit der Entgegenhaltung (A5) vom Fachmann bei der Fragestellung der Erfindung, nämlich einer Erhöhung der Ausbeute bei der Cysteinproduktion, nicht berücksichtigt worden wäre.

17. Der Disclaimer bezieht sich zwar nicht auf alle Eigenschaften des Plasmids p106T9, wie sie in der Tabelle 1 der Entgegenhaltung (A5) gezeigt werden und die Beschwerdegegnerin hat bei ihrer Wahl des Disclaimers auch nicht das Plasmid des neuheitsschädlichen Standes der Technik als solches definiert. Die Kammer sieht die Bedingungen der Entscheidung G 1/03 (siehe *supra*) für einen zulässigen Disclaimer, dass er nicht mehr ausschließen muss als das, was nötig ist, um die Neuheit herzustellen, dennoch als erfüllt an, da das ausschließende Merkmal des Disclaimers "... und nicht für eine Topoisomerase I kodieren ..." diese Forderung erfüllt.
18. Die Kammer kommt daher zu dem Schluss, dass der Disclaimer, obwohl nicht offenbart im Streitpatent, im Sinne der Entscheidung G 1/03 (siehe *supra*) nicht gegen das Erfordernis des Artikels 123(2) EPÜ verstößt.
19. Schließlich sieht die Kammer keine Unklarheit in der Definition des Plasmids des Anspruchs 7 so dass auch das Erfordernis des Artikels 84 EPÜ erfüllt ist.

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

Anspruch 7

20. Der in den Punkten 14 bis 19 *supra* in formaler Hinsicht für zulässig erachtete Disclaimer schließt nunmehr ein spezielles Element aus, das in dem genetischen Regelmechanismus des Plasmids p106T9 der Entgegenhaltung (A5) eine Rolle spielt, die Topoisomerase I. Damit ist die Neuheit gegenüber der Entgegenhaltung (A5) hergestellt. Die Kammer sieht keine weiteren Entgegenhaltungen im Verfahren, die für den Anspruch 7 neuheitsschädlich sein könnten und die Beschwerdeführerin hat auch keine weiteren Neuheitseinwände gegen diesen Anspruch erhoben.

Ansprüche 1 bis 6 und 8

21. Dagegen wurden die Offenbarungen der Entgegenhaltungen (D1), (A3), (A4) und (A9) von der Beschwerdeführerin für den Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 als neuheitsschädlich erachtet.
22. Die Ansprüche 1 und 2 (siehe Absatz III *supra*) betreffen Mikroorganismenstämme, die zur fermentativen Herstellung von L-Cystein oder L-Cystein-Derivaten geeignet sind und die einen deregulierten Cysteinstoffwechsel besitzen, wobei diese Deregulierung des Cysteinstoffwechsels nicht auf einer geänderten CysB-Aktivität beruht und die entweder zusätzlich eine erhöhte CysB-Aktivität besitzen oder in dem homologe oder heterologe cysB-Gene verstärkt exprimiert werden und wobei die CysB-Aktivität ein für ein Wildtyp-CysB typisches Regulationsmuster besitzt. Die von diesen Ansprüchen direkt oder indirekt

abhängigen Ansprüche 3 und 4 gestalten die Deregulierung in bevorzugten Ausführungsformen entweder als Überexpression des Wildtyp-cysB-Gens oder einer Erhöhung der Kopienzahl dieses Gens aus. In den Verfahrensansprüchen 5, 6 und 8 (siehe Absatz III *supra*) werden die in den Ansprüchen 1 und 2 definierten Mikroorganismen verwendet. Deren Neuheit hängt somit von der Beurteilung der Neuheit der Ansprüche 1 und 2 ab.

23. Ein erster Einwand der Beschwerdeführerin gegen die Neuheit der Ansprüche 1 und 2 (siehe Absatz III *supra*) war bereits, dass die beanspruchten Mikroorganismen "*nicht von in der Natur vorkommenden Exemplaren zu unterscheiden*" seien. Deshalb wären zum Beispiel die in der Entgegenhaltung (A9) offenbarten *E. coli* Wildtypstämme neuheitsschädlich, aber auch die in der Entgegenhaltung (D1) beschriebenen LysE-Genmutanten, deren cysB-Gen Wildtypcharakter aufweise. Die Beschwerdegegnerin hat überzeugend dagegen argumentiert, dass schon alleine die Präambeln dieser Ansprüche jeden Wildtyp ausschließen. Weiterhin wäre es Sache der Beschwerdeführerin gewesen, falls sie ihr bekannt gewesen wären, Mikroorganismen dieser Art genau zu definieren und zu zeigen, dass ein beliebiger Wildtypstamm die beanspruchten Eigenschaften aufweist. Die Kammer stimmt dem zu. Auch die Kritik, dass die "Basis" für die Definition "Erhöhung" im Anspruch nicht definiert sei, ist der Kammer nicht verständlich, da nach ihrer Auffassung für den Fachmann klar ist, dass im Kontext des Streitpatents (siehe Absätze [0011] bis [0013] der Patentschrift) die Erhöhung im Vergleich zu Werten des Wildtyps zu messen ist.

24. Zur Frage der Neuheit des Anspruchs 1 im Lichte der Entgegenhaltung (D1), die sich unstreitig nur in einer einzigen Textstelle überhaupt mit CysB beschäftigt - die restliche Offenbarung dieser Entgegenhaltung bezieht sich auf andere Cys-Gene - ist von den Parteien kontrovers argumentiert worden, wie eben diese Textstelle auf Seite 19, Zeilen 4 und 5, dass eine weitere Steigerung der Cysteinausbeute "*durch konstitutive Expression*" des Regulatorproteins CysB möglich sei im Rahmen der Neuheitsprüfung zu sehen sei.
25. Die Einspruchsabteilung hat in dieser Kontroverse die Position vertreten, dass diese Passage in der Entgegenhaltung (D1), weiter untermauert durch den Bezug gleich anschließend an sie auf die Entgegenhaltung (A4), die sich gerade nicht mit der konstitutiven Expression des Wildtyp-cysB befasse, sondern mit verschiedenen cysB Allelen und einen Mikroorganismus offenbare, der zusätzlich zu einem deregulierten Cysteinestoffwechsel ein konstitutiv aktives CysB-Protein hat, das aber eben gerade kein Wildtyp-CysB-typisches Regulationsmuster besitze, so verstanden werden muss, dass sie nicht neuheitsschädlich sein kann. Die von der Beschwerdeführerin gegen diese Entscheidungsbegründung im Beschwerdeverfahren vorgetragene und durch Hinweis auf allgemein bekannte Lexika/Lehrbücher (Dokumente (A1) und (A2)) unterstützten Argumente, dass sich die Einspruchsabteilung hier irre, überzeugen die Kammer nicht. Es geht hier nicht um die Frage, wie die Fachwelt den Begriff "konstitutive Expression" versteht - die Kammer hat naturgemäß keine Einwände gegen die Definition in den Dokumenten (A1) und (A2) -, sondern ob in der Entgegenhaltung (D1) diese auf der Genebene für einen Wildtyp-cysB offenbart ist. Die

Einspruchsabteilung hat das verneint und die Kammer sieht darin keine Fehleinschätzung.

26. Die Kammer kann weder erkennen, dass die Entgegenhaltung (D1), selbst mit Bezug auf die Entgegenhaltung (A5), eine zusätzlich erhöhte CysB-Aktivität ausdrücklich beschreibt, wobei die CysB-Aktivität ein für ein Wildtyp-CysB typisches Regulationsmuster besitzt, noch eine anders veränderte CysB-Aktivität, wobei homologe oder heterologe cysB-Gene verstärkt exprimiert werden, die für CysB mit einem für Wildtyp-CysB typischen Regulationsmuster kodieren. Die oben zitierte "Anregung" wie eine weitere CysB Ausbeuteerhöhung "konstitutiv" möglich sein könnte, beschreibt nicht den beanspruchten Regelmechanismus und ist somit nicht neuheitsschädlich.
27. Die Auffassung der Beschwerdeführerin, dass sich die Deregulierung nicht auf die Transkription, also auf Gen-Ebene beziehe, sondern auf die Funktion des vielseitig regulierenden Proteins CysB, also des Genprodukts, teilt die Kammer nicht, sondern ist vielmehr überzeugt, dass die Neuheit der Mikroorganismen der Ansprüche 1 und 2, deren deregulierter Cystein-Stoffwechsel die Gen-Ebene betrifft (gemäß der Beschreibung und den Ansprüchen 3 und 4 beispielsweise in der Form von multicopy-Plasmiden oder verstärkten Promotern) schon insoweit gegenüber der technischen Lehre der Entgegenhaltung (D1) neu ist.
28. Damit sind auch die weiteren Einwände der Beschwerdeführerin beantwortet, dass erstens die Entgegenhaltung (D1) keine Einschränkung der Regulatorproteine auf den Wildtyp oder von Allelen abgeleitete Proteine zeige und zweitens, sollte die Patentinhaberin eine Erfindung gemacht haben, sie so

undeutlich definiert sei, dass der sich daraus ergebende theoretische Schutzbereich in unzulässiger Weise den bekannten Stand der Technik umfasse, denn wenn die Entgegenhaltung (D1) die nach Auffassung der Kammer für den Fachmann in den Ansprüchen 1 und 2 deutlich definierten Merkmale nicht aufweist, wie oben gezeigt, kann sie auch nicht vom Schutzzumfang umfasst sein.

29. Die Beschwerdeführerin hat auch die Neuheit des Anspruchs 4 gegenüber der Entgegenhaltung (A3) Seite 799, Tabelle 1 und der Entgegenhaltung (A4), Seite 424, 2. Absatz, Zeilen 9 bis 10, linke Spalte, angegriffen. Dort werde die Fermentation von Mikroorganismen beschrieben, in denen die Kopienzahl des Wildtyp-cysB-Gens erhöht und dieses Gen überexprimiert sei, so, wie es im Anspruch 4 gefordert sei. Es sei "nicht auszuschließen", dass diese Mikroorganismen einen sogenannten "deregulierten" Cysteinestoffwechsel besäßen und Cystein produzierten.
30. Die Entgegenhaltung (A3) beschreibt verschiedene cysB Protein-Mutanten, die in Plasmiden durch den Wildtyp Promoter in den CysB Wirtstämmen NK1 (*E.coli*) und *S.typhimurium* cysB403 exprimiert werden. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass die in dieser Entgegenhaltung beschriebenen Stämme wegen der Plasmid gebundenen Exprimierung eine erhöhte cysB-Aktivität aufweisen, sei es vom Wildtyp-Gen oder von den Allelen, die für das gezeigte nicht-feedback-resistente CysB kodieren, enthalten diese Stämme nicht das beanspruchte Merkmal eines deregulierten Cystein Stoffwechsels, der nicht auf einer geänderten cysB-Aktivität beruht. Weder der CysB-Wirtstam NK1 (*E. coli*) noch *S.typhimurium* cysB403 weisen dieses Merkmal auf im Hinblick auf das nicht-feedback resistente CysB.

31. Die Entgegenhaltung (A4) beschreibt im Allgemeinen auf Seiten 425 to 427 das Cystein-Regulon und verweist *inter alia* darauf, dass verschiedene *cysB* Allele bekannt waren, die eine konstitutive Expression eines Teils oder des ganzen Cystein Biosynthese Pathways in Abwesenheit einer "Sulfur-Limitation" das heißt einer beschränkenden Einwirkung durch Schwefel und O-Acetylserine aufweisen (Siehe Seite 425, rechte Spalte, Zeile 51 bis Seite 426, linke Spalte Zeile 8). Die Entgegenhaltung (A4) beschreibt aber keine Stämme, die einen deregulierten Cystein Stoffwechsel aufweisen, der nicht auf einer geänderten *cysB*-Aktivität beruht.
32. Anspruch 4 des Streitpatents ist abhängig von Anspruch 3, dieser wiederum von Anspruch 2. Da die Kammer oben aus den in den Punkten 21 bis 27 dargelegten Gründen zu der Auffassung gelangt ist, dass die Mikroorganismen, wie sie in den Ansprüchen 1 und 2 definiert sind, neu gegenüber der Offenbarung in der Entgegenhaltung (D1) sind, und gegen diese Ansprüche kein Neuheitseinwand aus den Entgegenhaltungen (A3) und (A4) erhoben wurden, ergibt sich im Übrigen, dass auch der die fraglichen Merkmale durch Rückbeziehung der Ansprüche einschließende Anspruch 4 neu ist. Es sei allerdings auch noch angemerkt, dass die Beschwerdeführerin diesen Neuheitseinwand unter anderem so begründet hat, dass es "*nicht auszuschließen*" sei (siehe Beschwerdebegründung von 2. Dezember 2005, Seite 03, letzter Absatz), dass diese Mikroorganismen einen sogenannten "deregulierten" Cysteinstoffwechsel besitzen und Cystein produzieren. Die Kammer verweist in diesem Zusammenhang auf die ständige Rechtsprechung der Beschwerdekammern, dass ein Patent nicht wegen mangelnder Neuheit aufgrund von

Wahrscheinlichkeitsüberlegungen widerrufen werden darf (siehe Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts, 5. Auflage, Kapitel I. C. 2.1, Seite 79, 3. und 4. Absatz, deutsche Ausgabe), sondern sich auf sichere Erkenntnisse stützen muss. Die Kammer stimmt zu, dass die von der Beschwerdeführerin angenommene Situation nicht auszuschließen ist, nicht aber dem daraus Gefolgerten, dass damit die Offenbarung der Entgegenhaltung (A3) neuheitsschädlich für den beanspruchten Gegenstand ist.

33. Da somit keine der zitierten Entgegenhaltungen die Mikroorganismenstämme der Ansprüche 1 bis 4 beschreibt, sind sie neu. Die Ansprüche 5, 6 und 8 beziehen sich direkt oder indirekt auf die oben als neu erkannten Gegenstände der Ansprüche 1, 2 beziehungsweise 7 und sind somit auch neu.

34. Das Erfordernis des Artikels 54 EPÜ ist somit erfüllt.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

35. Die Einspruchsabteilung ist in ihrer Begründung, mit der sie die erfinderische Tätigkeit für die beanspruchten Mikroorganismen der Ansprüche 1 bis 4, die Verfahren nach den Ansprüchen 5, 6 und 8 sowie des Plasmids nach Anspruch 7 anerkannt hat, von der Entgegenhaltung (D1) als nächstliegendem Stand der Technik ausgegangen (siehe Absatz IV *supra*); ebenso haben die Parteien für ihre jeweiligen Argumenten für oder gegen das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit für den Gegenstand der genannten Ansprüche die Entgegenhaltung (D1) als den nächstliegenden Stand der Technik betrachtet. Die Kammer sieht keinen Grund, von dieser Ausgangslage für die

- Erfindung abzuweichen, da sich diese Entgegenhaltung gattungsgemäß mit der Herstellung von Cystein befasst.
36. Der Offenbarungsgehalt der Entgegenhaltung (D1) ist oben im Zusammenhang mit der Frage der Neuheit bereits dargelegt worden (siehe Punkt 24 *supra*). Ausgehend von dieser technischen Lehre sieht die Kammer, in Übereinstimmung mit der Einspruchsabteilung, die zu lösende Aufgabe darin, Mikroorganismen zur Verfügung zu stellen mittels derer die Produktion von L-Cystein und L-Cysteinderivaten erhöht werden kann. Es ist von der Beschwerdeführerin nicht vorgetragen worden, dass diese Aufgabe nicht gelöst worden wäre mit den Mitteln wie beansprucht gelesen im Zusammenhang mit der Beschreibung und die Kammer sieht im Hinblick auf die technische Lehre der Absätze [0011] bis [0013] der Beschreibung des Streitpatents und die in den Beispielen 1 bis 4 dargelegten Ergebnisse auch keine Gründe dafür, daran zu zweifeln.
37. Die Beschwerdeführerin hatte eine zu lösende Aufgabe formuliert, die nach Auffassung der Kammer im Lichte der Offenbarung der Entgegenhaltung (D1) in verbotener Rückschau mit Kenntnis der Erfindung bereits Lösungselemente enthält, nämlich "*die CysB-Aktivität in Mikroorganismen zu erhöhen ... um L-Cystein und L-Cysteinderivate herzustellen*" (Beschwerdebegründung vom 2. Dezember 2005, Seite 04, Punkt 3.1). Mit Ausnahme der im Zusammenhang mit der Frage der Neuheit bereits zitierten Textstelle der Entgegenhaltung (D1) spielt die CysB-Aktivität keine Rolle, insbesondere ist nicht offenbart, dass die Cysteinproduktion über eine deregulierte CysB-Aktivität erfolgen soll. Zwar ist die Entgegenhaltung (D1) nächstliegender Stand der Technik,

weil sie sich als einzige der im Verfahren vorliegenden Entgegenhaltungen überhaupt mit der Produktion von Cystein befasst; eine Offenbarung, sich dafür dem cysB Gen zuzuwenden kann die Kammer nicht erkennen. Die von der Beschwerdeführerin vorgeschlagene Aufgabenformulierung ist daher in dem von den Kammern ständig angewandten "problem-solution-approach" nicht passend, weil in Kenntnis der Erfindung unerlaubt rückschauend.

38. Die Einspruchsabteilung hat mit dem nach Auffassung der Kammer richtig angewandten "problem-solution-approach" die erfinderische Tätigkeit schon alleine deshalb anerkannt, weil sich dem Fachmann zum Prioritätszeitpunkt für die Lösung der gegebenen Aufgabe eine Vielzahl von gleichwertigen Möglichkeiten angeboten hätte. Die Herstellung von Cystein erfolgt nach einem komplexen Biosyntheseablauf, so dass Eingriffe an vielen Stellen erfolgen könnten, beispielsweise an Genen für CysD, C, H, G, I, J, K und M, wie das auch auf den Seiten 18 und 19 der Entgegenhaltung (D1) dargestellt sei. Folge man daher dem "could-would-approach", müsse das zu dem Ergebnis führen, dass der Fachmann sich nicht in naheliegender Weise dem für CysB codierenden Gen auf die beanspruchte Weise zugewandt hätte.
39. Die im Beschwerdeverfahren von der Beschwerdeführerin als Antwort auf diese Haltung vorgebrachten Argumente können die Kammer nicht davon überzeugen, dass diese Schlussfolgerung der Einspruchsabteilung fehlerhaft wäre. Die Kammer bestreitet nicht das Argument, dass der Stand der Technik (Entgegenhaltungen (D1) und (A9)) den Zusammenhang zwischen dem cysB-Gen und der fermentativen Cysteinproduktion zeige. Das alleine legt aber dem

Fachmann auch nach Auffassung der Kammer noch nicht nahe, aus der Vielzahl der ebenfalls bekannten, für die fermentative Cysteinproduktion ebenso wichtigen Gene (siehe Punkt 38 *supra*) dieses eine für die Lösung der Aufgabe zu wählen.

40. Die Kammer stimmt einem zweiten Argument der Beschwerdeführerin in ihrer Antwort auf die angefochtene Entscheidung durchaus zu, nämlich, dass sich aus den Entgegenhaltungen (D1), (A9) und (A4) kein Vorurteil ableiten lasse, nicht in die erfindungsgemäße Richtung weiter zu forschen - auch wenn sie der Tatsache, dass diese Offenbarung in erster Linie aus dem Hause der Patentinhaberin stammt, nicht die rechtliche Bedeutung zumisst, die die Beschwerdeführerin aus der Entscheidung T 19/81 (Abl. EPA, 1982, 051) ableitet. Die rechtliche Schlussfolgerung daraus ist jedoch für die Kammer nicht, dass deshalb die beanspruchte Lösung nahe gelegen hätte. Auch ohne ein gemäß der Rechtsprechung der Beschwerdekammern definiertes Vorurteil, wäre der Fachmann immer noch vor die Aufgabe gestellt gewesen, aus der Vielzahl von Möglichkeiten eine zu wählen.
41. Das dritte Argument der Beschwerdeführerin, es sei naheliegend gewesen, für die Cysteinbiosynthese das CysB-Protein des Wildtyps und nicht ein cysB-Allel-Protein zu wählen, enthält den selben fehlerhaften Ansatz, dem die Kammer schon bei deren Aufgabenformulierung nicht gefolgt ist. Wenn es schon nicht naheliegend war, sich überhaupt dem cysB-Gen zuzuwenden, dann kann es *a fortiori* nicht naheliegend gewesen sein, dann auch noch den Wildtyp zu wählen.

42. Die Schlussfolgerung, dass es einer erfinderischen Leistung bedurfte, um die Mikroorganismen, wie sie in den Ansprüchen 1 und 2 mit ihren genetischen Regelmechanismen charakterisiert sind, für die Erhöhung der Cysteinproduktion zur Verfügung zu stellen, trägt auch für den unabhängigen Anspruch 7, deren Gegenstand ein Plasmid ist, das eben jene genetische Ausstattung aufweist, wie sie in den Ansprüchen 1 und 2 gefordert ist und die Kammer stimmt auch der Argumentation der Beschwerdegegnerin zu, dass aus keiner der im Verfahren vorliegenden Entgegnungen eine Anregung zu entnehmen wäre, ein Plasmid mit der beanspruchten genetischen Ausstattung zur Verfügung zu stellen. Die Ansprüche 3 bis 6 und 8 sind jeweils von den als erfinderisch angesehenen Ansprüchen 1 und 2, sowie 7 abhängig und erfüllen somit ebenfalls die Anforderung des Artikels 56 EPÜ.

Nacharbeitbarkeit (Artikel 83 EPÜ)

43. Wie oben im Absatz V dargelegt, hat die Einspruchsabteilung die im erstinstanzlichen Verfahren vorgetragene Angriffe der Beschwerdeführerin, dass das Erfordernis des Artikels 83 EPÜ nicht erfüllt sei zurückgewiesen. Im Beschwerdeverfahren wurden sowohl diese Argumente erneut vorgetragen als auch neue Argumente eingeführt (siehe Absatz VIII unter dem Titel "*Nacharbeitbarkeit (Artikel 83 EPÜ)*" *supra*).
44. Die Kammer stimmt der Begründung der Einspruchsabteilung in ihrer Entscheidung, die Beanstandungen unter Artikel 83 EPÜ zurückzuweisen zu, also dass erstens zum Prioritätszeitpunkt die Proteinsequenz des CysB-Proteins bekannt war (siehe z.B. Patentschrift Absatz [0007] und

Entgegenhaltung (A3)), zweitens ein *E. coli* Stamm, der zur Bestimmung der beanspruchte CysB-Aktivität geeignet ist - und somit die Ausführung der Erfindung bezüglich des Aspekts der beanspruchten erhöhten Aktivität von CysB ermöglicht - bei der DSMZ unter der Hinterlegungsnummer DSM 12886 vor dem Prioritätsdatum hinterlegt wurde und es schließlich dem Fachmann bekannt war, was die Funktion des *cysB*-Gens ist und wie es reguliert wird (siehe Absatz [0004] des Streitpatents) und wie die CysB-Aktivität (siehe Absätze [0014] und [0015] des Streitpatents) gemessen werden kann (siehe dazu aber auch Punkte 47 und 48 *infra*).

45. Im Beschwerdeverfahren hat die Beschwerdeführerin weiter argumentiert, dass zu viele unklare Ausdrücke in den Ansprüchen zu mangelnder Nacharbeitbarkeit führten. Auch wenn die Kammer den grundsätzlichen Überlegungen der Beschwerdeführerin zustimmt, dass eine Häufung von unklaren Begriffen, die an sich unter Artikel 84 EPÜ zu beanstanden wären, eine neue Dimension der Unklarheit schaffen kann, die dazu führen könnte, dass eine technische Lehre insgesamt unausführbar wird und somit ein Verstoß gegen das Erfordernis des Artikels 83 EPÜ vorliegt, ist sie nicht der Ansicht, dass diese Situation hier gegeben ist. Sie stimmt vielmehr der Beschwerdegegnerin darin zu, dass die beanstandeten und im Streitpatent verwendeten Begriffe wie "Cysteinestoffwechsel", "dereguliert", "höhere Aktivität", "geänderte CysB-Aktivität", "konstitutive Expression", "genetisches Element" und "typisches Wildtyp-CysB-Regulationsmuster" samt und sonders im biochemisch-genetischen Bereich üblich und dem Fachmann gut verständlich sind. Soweit die Beanstandung der Beschwerdeführerin so zu verstehen ist, dass diese als

solche üblichen und gängigen Begriffe zu vage sind, folgt die Kammer ihr auch insoweit nicht, als diese verallgemeinerten Begriffe - um nur ein Beispiel zu nennen: "genetisches Element" - im Zusammenlesen mit der Offenbarung des Streitpatents so konkret ausgefüllt sind, dass die Lehre ausführbar ist.

46. Es wurde weiterhin von der Beschwerdeführerin bemängelt, dass sich die technische Lehre allenfalls auf spezielle Mikroorganismen beziehe und eine Verallgemeinerung unzulässig sei, so dass die Erfindung nicht im gesamten beanspruchten Umfang ausführen ließe. Nach Auffassung der Kammer ist im vorliegenden Fall für die generelle Ausführbarkeit der beanspruchten Mikroorganismen (Ansprüche 1 bis 4), Verfahren, sie herzustellen (Ansprüche 5 und 8), Verfahren zur Herstellung von Cystein unter ihrer Verwendung (Anspruch 6) und des Plasmids (Anspruch 7) mit den genau definierten Regelmechanismen nicht zu fordern, dass das Streitpatent die Verfügbarkeit aller denkbaren Ausführungsformen, die theoretisch unter den Anspruch fallen könnten, lehrt, um dem Erfordernis der Nacharbeitbarkeit nach Artikel 83 EPÜ Genüge zu tun. Vielmehr hätte die Beschwerdeführerin, um die Kammer von einem Ausführbarkeitsmangel zu überzeugen, konkret zeigen müssen, wo die diesbezüglichen Offenbarungslücken liegen. Ohne diesen Nachweis sieht die Kammer die wenngleich breit formulierte Lehre, wie die Cysteinausbeute erhöht werden kann, als mit den zum Prioritätszeitpunkt bekannten Mitteln ausführbar an.

47. Schließlich bezieht sich die Beschwerdeführerin auf die Entgegenhaltungen (A4) und (A6) als Unterstützung ihrer Argumentation, dass der im Streitpatent verwendete, so

genannte Reporter-genansatz nicht aussagekräftig sei, insbesondere, weil sich die Promotoren für jeweils CysK und CysB nicht gleich verhalten würden. Um diese Schwierigkeit zu lösen, müsse der Fachmann eine Vielzahl von nicht beschriebenen und sogar erfinderischen Maßnahmen ergreifen. Falls die Beschwerdegegnerin eine Erfindung gemacht habe, sei sie nicht im Streitpatent, wie von Artikel 83 EPÜ gefordert, ausreichend offenbart. Die Beschwerdegegnerin ist diesem Argument mit detaillierten Ausführungen entgegen getreten: Die Annahme, dass Reporter-genansätze unter Verwendung anderer cys-Gene unterschiedliche Ergebnisse liefern würden, sei nicht richtig. Dies sei in der Entgegenhaltung (A4) dadurch gezeigt, dass CysB als genereller Aktivator des cys-Regulons beschrieben werde. Alle im Streitpatent für den Reporter-genansatz gewählten Bedingungen seien für den Fachmann nachvollziehbar und die Übertragung der Ergebnisse klar und naheliegend.

48. Die Kammer erachtet die Ausführungen der Beschwerdegegnerin als überzeugend, hat aber überdies Zweifel an der Relevanz dieser Kontroverse für die Frage der Ausführbarkeit der Erfindungen gemäß der genau definierten, die CysB-Produktion regelnden genetischen Mechanismen in den Patentansprüchen. Wie in der Patentschrift an mehreren Stellen ausgeführt wird (siehe *inter alia* Absatz [0026] für die verstärkte Expression des Wildtyp-cys-B-Gens "... mittels an sich bekannter Methoden ...", Absatz [0028] in Bezug auf die Erhöhung der Kopienzahl "... kann mit dem Fachmann bekannten Methoden vorgenommen werden ...", Absatz [0037] bezüglich der Fermentation zur Produktion von Cystein "... nach an und für sich bekannten Verfahren ...") standen dem Fachmann zum Prioritätszeitpunkt im Jahre

1999, das als molekularbiologisch-genetisch fortgeschritten gelten kann, die konkreten Mittel zur Herstellung von Mikroorganismen und Plasmiden sowie der Cysteinausbeute und -aktivitätsmessung mittels dieser zur Verfügung. Ob dann zur Messung der CysB-Aktivität, wie in Beispiel 2, Absatz [0044] der Patentschrift, ein Reporter-genansatz gewählt wird, scheint der Kammer von nachrangiger Bedeutung für die Frage zu sein, ob die Erfindung wie beansprucht ausführbar ist. Sie müsste davon überzeugt werden, dass die Aktivität der CysB-Expression ausschließlich über den kritisierten Reporter-genansatz gemessen werden kann und dem Fachmann im Jahre 1999 keine anderen Methoden zur Messung einer Proteinaktivität zur Verfügung stehen. Diesen Umstand trägt jedoch selbst die Beschwerdeführerin nicht vor; vielmehr erschließt sich aus ihrer Frage in der mündlichen Verhandlung, warum die Patentinhaberin keine direkte Messmethode verwendet habe, dass diese zu Verfügung stehen.

49. Zusammenfassen kommt die Kammer daher zu dem Schluss, dass auch die im Beschwerdeverfahren neu eingeführten Argumente gegen die Nacharbeitbarkeit der beanspruchten Erfindung nicht überzeugen und somit die Ansprüche dieses Antrags das Erfordernis des Artikels 83 EPÜ erfüllen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.

2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz mit der Anordnung zurückverwiesen, das Patent mit folgenden Ansprüchen und einer noch anzupassenden Beschreibung aufrechtzuerhalten:
 1. Ansprüche 1 - 8 des 1. Hilfsantrages, eingereicht während der mündlichen Verhandlung

 2. Fig. 1 und Fig. 2 wie erteilt.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

P. Cremona

U. Kinkeldey