

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) [-] Veröffentlichung im ABl.
- (B) [-] An Vorsitzende und Mitglieder
- (C) [-] An Vorsitzende
- (D) [X] Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 2. August 2016**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0891/13 - 3.3.01

Anmeldenummer: 02737953.6

Veröffentlichungsnummer: 1383899

IPC: C12N15/53, C12N9/04, C12N1/21,
C12P7/02

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

ENZYMATISCHES VERFAHREN ZUR ENANTIOSELEKTIVEN REDUKTION VON
KETOVERBINDUNGEN

Patentinhaber:

Cambrex IEP GmbH

Einsprechende:

BASF SE

Stichwort:

Reduktion von Ketonen mittels Alkoholdehydrogenase/CAMPREX

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 56
VOBK Art. 13(1)

Schlagwort:

Spät eingereichter Antrag - Rechtfertigung für späte Vorlage
(ja)

Haupt- und Hilfsantrag: erfinderische Tätigkeit (nein) -
beanspruchte Mengenangaben weder zielgerichtet noch kritisch

Zitierte Entscheidungen:

G 0003/14, T 2592/12

Orientierungssatz:



Beschwerdekammern
Boards of Appeal
Chambres de recours

European Patent Office
D-80298 MUNICH
GERMANY
Tel. +49 (0) 89 2399-0
Fax +49 (0) 89 2399-4465

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0891/13 - 3.3.01

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.01
vom 2. August 2016

Beschwerdeführerin: BASF SE
(Einsprechende) Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen (DE)

Vertreter: BASF IP Association
BASF SE
ZRX-C6
67056 Ludwigshafen (DE)

Beschwerdegegnerin: Cambrex IEP GmbH
(Patentinhaberin) Rheingaustrasse 190-196
65203 Wiesbaden (DE)

Vertreter: Plate, Jürgen
Plate Schweitzer Zounek
Patentanwälte
Rheingaustrasse 196
65203 Wiesbaden (DE)

Angefochtene Entscheidung: **Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts über die Aufrechterhaltung des europäischen Patents Nr. 1383899 in geändertem Umfang, zur Post gegeben am 1. Februar 2013.**

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender A. Lindner
Mitglieder: G. Seufert
M. Blasi

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) hat gegen die Zwischenentscheidung der Einspruchsabteilung über die Fassung, in der das europäische Patent Nr. 1 383 899 in geändertem Umfang aufrechterhalten werden kann, Beschwerde eingelegt.
- II. In der vorliegenden Entscheidung wird auf die folgenden Beweismittel Bezug genommen.
- (1) M. Kataoka *et al.*, Applied Microbiology and Biotechnology, 1999, Bd. 51, Seiten 486 bis 490
 - (10) S. Shimizu *et al.*, Applied and Environmental Microbiology, 1990, Vol. 56, No. 8, pages 2374 to 2377
 - (11) US 5,342,767
 - (12) Stereoselective Biocatalysis, 2000, Kapitel 28, M.-R. Kula, U. Kragl, Dehydrogenases in the Synthesis of Chiral Compounds, Seiten 839 bis 866
 - (14) W. Stampfer *et al.*, Journal of Organic Chemistry, 2003, Bd. 68, Seiten 402 bis 406
 - (15) W. Hummel, Trends in Biotechnology, 1999, Bd. 17, Seiten 487 bis 492
 - (16) M. V. Filho *et al.*, Angewandte Chemie, Int. Ausg., 2003, Bd 42, Seiten 2993 bis 2996
 - (17) Medium-Engineering für enzymatische Reaktionen am Beispiel von Hydroxynitril Lyasen und Alkoholdehydrogenasen, Dissertation von Jan von Langemann und Erlencamp, Rostock 2008, Seiten 29 und 46
 - (18) C. W. Bradshaw *et al.*, Journal of Organic Chemistry, 1992, Bd. 57, Seiten 1532 bis 1536

III. Mit dem Einspruch der Beschwerdeführerin war das Streitpatent in seinem gesamten Umfang wegen mangelnder Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit angegriffen worden (Artikel 100 a) EPÜ).

IV. Der angefochtenen Entscheidung lag der während der Verhandlung vor der Einspruchsabteilung eingereichte Hauptantrag zu Grunde.

Die Einspruchsabteilung entschied, dass dieser die Erfordernisse der Artikel 123 (2), (3) und 84 EPÜ erfülle, dass der beanspruchte Gegenstand gegenüber den Druckschriften (1) und (10) neu sei und ausgehend von der Druckschrift (11) als nächstem Stand der Technik auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Die zu lösende Aufgabe sah die Einspruchsabteilung in der Bereitstellung eines optimierten Verfahrens zur enantioselektiven Reduktion von Ketoverbindungen (nachfolgend auch als Substrat bezeichnet) mittels Alkoholdehydrogenase. Die beanspruchte Lösung, die Substratmenge zu erhöhen, sei für den Fachmann, insbesondere im Hinblick auf die Lehre der Druckschrift (12), nicht naheliegend gewesen. Darüber hinaus hat die Einspruchsabteilung entschieden, die Druckschriften (14) bis (17) sowie den Einspruchsgrund unter Artikel 100 b) in Verbindung mit Artikel 83 EPÜ nicht zum Verfahren zuzulassen.

V. In ihrer Beschwerdebegründung hielt die Beschwerdeführerin ihre Einwände bezüglich mangelnder Klarheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit ausgehend von den Druckschriften (1) oder (11) aufrecht.

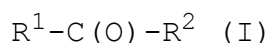
VI. In ihrer Beschwerdeerwiderung verteidigte die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) den von der

Einspruchsabteilung als gewährbar erachteten Antrag (nachfolgend Hauptantrag).

VII. Mit Schriftsatz vom 28. Juni 2016 reichte die Beschwerdegegnerin ihren Hauptantrag erneut ein. Zusätzlich legte sie einen Hilfsantrag vor, der im weiteren Verlauf des Verfahrens durch einen geänderten Hilfsantrag ersetzt wurde (siehe Punkt VIII unten).

Anspruch 1 des Hauptantrags lautet wie folgt:

"1. Verfahren zur enantioselektiven Reduktion einer Ketoverbindung der Formel I



wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und für folgendes stehen:

1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_{20})$ -Alkyl, worin Alkyl geradkettig oder verzweigt ist,
3. $-(C_2-C_{20})$ -Alkenyl, worin Alkenyl geradkettig oder verzweigt ist und gegebenenfalls ein, zwei, drei oder vier Doppelbindungen enthält,
4. $-(C_2-C_{20})$ -Alkinyl, worin Alkinyl geradkettig oder verzweigt ist und gegebenenfalls ein, zwei, drei oder vier Dreifachbindungen enthält,
5. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
6. $-(C_1-C_8)$ -Alkyl- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder
7. R^1 und R^2 bilden zusammen mit dem $-C(O)-$ Rest ein $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder einen $-(C_5-C_{14})$ -Heterocyclus, wobei die oben unter 1. bis 7. genannten Reste unsubstituiert sind oder ein- bis dreifach substituiert sind unabhängig voneinander durch
 - a) $-OH$,
 - b) Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

- c) $-\text{NO}_2$,
- d) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{20})\text{-Alkyl}$, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch Halogen, Hydroxyl, Amino oder Nitro, oder
- e) $-(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heterocyclus}$, der unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch Halogen, Hydroxyl, Amino oder Nitro,

dadurch gekennzeichnet, dass

- a) eine Verbindung der Formel I mit einem Anteil von 10% bis 25%, bezogen auf das Gesamtvolumen des Reaktionsansatzes, Alkoholdehydrogenase in vollständig oder teilweise gereinigter Form, Wasser, Cofaktor NADPH oder NADH und ein organisches Lösungsmittel mit einem $\log P$ von 0,5 bis 4,0;
- b) in einem Zwei-Phasensystem aus Wasser, organischem Lösungsmittel und der Verbindung der Formel I inkubiert wird, wobei Isopropanol zugefügt wird;
- c) der durch die Alkoholdehydrogenase gebildete oxidierte Cofaktor kontinuierlich regeneriert wird, indem das Isopropanol und der oxidierte Cofaktor mit der Alkoholdehydrogenase zu NADH oder NADPH und Aceton umgesetzt werden; und
- d) die chirale Hydroxyverbindung isoliert wird."

VIII. In der mündlichen Verhandlung vor der Kammer reichte die Beschwerdegegnerin einen geänderten Hilfsantrag ein, der den Hilfsantrag vom 28. Juni 2016 ersetzt.

Anspruch 1 des Hilfsantrags unterscheidet sich von Anspruch 1 des Hauptantrags dadurch, dass im kennzeichnenden Teil folgender Schritt hinzugeführt wurde:

e) bezogen auf die wässrige Phase als Cofaktor NADPH oder NADH in einer Menge von 0.05 mM bis 0.25 mM zugesetzt wird.

IX. Die Argumente der Beschwerdeführerin, soweit sie die entscheidungserheblichen Sachverhalte betreffen, können wie folgt zusammengefasst werden:

- Zulassung des Hilfsantrags

Der während der mündlichen Verhandlung vor der Kammer eingereichte Hilfsantrag sei nicht zuzulassen, da bereits der Hilfsantrag vom 28. Juni 2016 ohne triftigen Grund als rein verfahrenstaktische Maßnahme zu Lasten der Beschwerdeführerin verspätet vorgelegt wurde. Die Beschwerdeführerin habe diesen Antrag zudem weniger als einen Monat vor der mündlichen Verhandlung erhalten.

- Erfinderische Tätigkeit

Die Druckschrift (11) könne als ein geeigneter Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit angesehen werden. Sie beschreibe ein Verfahren zur selektiven Reduktion von Ketoverbindungen zu den entsprechenden chiralen Hydroxyverbindungen mittels einer teilgereinigten Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus kefir* in einem Zweiphasensystem unter Cofaktorregenerierung durch Isopropanolzugabe (Spalte 21, Zeilen 23 bis 29, Tabelle 2, insbesondere Beispiel 1, Spalte 11, Zeilen 15 bis 58, Spalte 12, Zeilen 29 ff.). Die zweiphasige Arbeitsweise werde in der Druckschrift (11) eindeutig offenbart und zudem durch die eingesetzten Ketoverbindungen bedingt, die nicht wasserlöslich seien. Die Regeneration des

Cofaktors werde durch das gleiche Enzym katalysiert, das auch für die Reduktion der Ketoverbindung verantwortlich sei (Spalte 13, Zeilen 18 bis 20). Ein zweites Enzym werde nicht verwendet. Trotz des "Reagenzglas-Maßstabs" seien somit alle Merkmale des anspruchsgemäßen Verfahrens (Hauptantrag) mit Ausnahme der Substratkonzentration offenbart. Diese liege in der Druckschrift (11) bei durchschnittlich 1,7 %.

Die zu lösende Aufgabe liege in der Bereitstellung eines Verfahrens, das im technischen Maßstab wirtschaftlich durchführbar sei. Die seitens der Beschwerdegegnerin geltend gemachten Vorteile wie hohe Umsätze und hohe Reinheiten seien nicht zu berücksichtigen, da diese oder die dafür verantwortlichen technischen Merkmale im Anspruch 1 fehlten. Zudem seien die optischen Reinheiten der chiralen Hydroxyverbindungen in der Druckschrift (11) vergleichbar hoch. Darüber hinaus sei zu bedenken, dass die Versuche der Druckschrift (11) nicht optimiert sind und zudem vom Substrat abhängig sein könnten. Die vorgeschlagene Lösung, die Substratkonzentration zu erhöhen, sei das Ergebnis von Routineüberlegungen des Fachmanns. Dieser würde beim up-scaling eines Verfahrens schon aus rein wirtschaftlichen Erwägungen versuchen, so konzentriert wie möglich zu arbeiten, um Material- und Energiekosten einzusparen. Er würde mit Blick auf die Stöchiometrie auch den in der Druckschrift (11) verwendeten zwanzigfachen Überschuss an Isopropanol nicht blindlings übernehmen, sondern nur soviel einsetzen, wie für die Cofaktorregeneration gebraucht werde. Zudem sei die Menge an Isopropanol auch nicht Gegenstand des Anspruchs 1. Vorurteile gegen eine Erhöhung der Substratkonzentration, wie zum Beispiel eine besondere Toxizität der in der Druckschrift (11) eingesetzten Ketoverbindungen für das

Enzym, seien nicht belegt. Der Gegenstand des Anspruchs 1 des Hauptantrags beruhe somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Im Hilfsantrag werde das Verfahren zusätzlich durch die Cofaktormenge definiert. Ein technischer Effekt sei damit jedoch nicht verbunden. Es bestehe auch kein unmittelbarer Zusammenhang mit der Substratkonzentration, da die benötigte Cofaktormenge von der Enzymmenge, nicht von der Substratkonzentration abhängt. Aus der Druckschrift (11) wisse der Fachmann, dass der Cofaktor nur in katalytischen Mengen benötigt werde und dass die Versuche in dieser Druckschrift nicht optimiert seien. Da der Cofaktor extrem teuer sei, wäre es für den Fachmann, insbesondere im Hinblick auf ein wirtschaftliches Verfahren, daher naheliegend dessen Menge so weit wie möglich zu verringern, wobei er selbstverständlich sicherstellen müsse, dass ausreichende Mengen an Cofaktor für das Enzym vorhanden seien. Der Gegenstand des Anspruchs 1 des Hilfsantrags beruhe daher ebenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

X. Die Argumente der Beschwerdegegnerin, soweit sie die entscheidungserheblichen Sachverhalte betreffen, können wie folgt zusammengefasst werden:

- Zulassung des Hilfsantrags

Der Hilfsantrag werde als Reaktion auf den erstmals in der mündlichen Verhandlung vor der Kammer vorgebrachten Einwand unter Artikel 123 (2) EPÜ vorgelegt und sei daher zuzulassen. Es werde lediglich der Wortlaut im Merkmal e) an den Wortlaut des ursprünglich eingereichten Anspruchs 9 angepasst.

- Erfinderische Tätigkeit

Der Gegenstand des Anspruchs 1 des Hauptantrags beruhe ausgehend von der Druckschrift (11) auf einer erfinderischen Tätigkeit. Diese Druckschrift offenbare die zweiphasige Arbeitsweise lediglich als eine Option (Spalte 21, Zeilen 27 bis 29). Darüber hinaus werde n-Propanol, nicht Isopropanol zur Regeneration des Cofaktors eingesetzt (Spalte 21, Zeile 24) und für diesen Zweck zudem der Einsatz eines zweiten Enzyms vorgeschlagen (Spalte 12, Zeilen 55 bis 60). Die Substratkonzentration in der Druckschrift (11) sei niedrig und läge beispielsweise für das Beispiel 2.B.1 bei 1.5 %. Die erzielten Ausbeuten seien ebenfalls niedrig (Tabelle 2) und die optischen Reinheiten der chiralen Hydroxyverbindungen schlecht (Spalte 21, Zeilen 51 und 67). Das Verhältnis von Substrat (2.5 mmol) zu Cofaktor (2×10^{-2} mmol) betrage für das Beispiel 2.B.1 lediglich 125 und bezogen auf die Ausbeute von 71 % ergebe sich eine total turnover number (ttn) von lediglich 89 (Druckschrift (11), Spalte 21, Zeilen 23 bis 24; Beschwerdebegründung, Seite 9, Punkt 3.2). Dies sei für ein wirtschaftlich anwendbares Verfahren unzureichend. Ausgehend von der Druckschrift (11) liege die technische Aufgabe daher in der Bereitstellung eines Verfahrens mit verbesserter Effektivität (d. h. Ausbeute, Umsatz, ttn) und besonders hohen optischen Reinheiten der erhaltenen chiralen Hydroxyverbindungen. Diese Aufgabe werde durch das anspruchsgemäße Verfahren (Hauptantrag) gelöst, wie das Beispiel 3 des Streitpatents zeige. Um von der Druckschrift (11) zu dem beanspruchten Verfahren zu kommen, sei eine vierfache Auswahl erforderlich. Insbesondere für die Erhöhung der Substratkonzentration gebe die Druckschrift (11) keinerlei Hinweise. Diese sei nur bei rückschauender Betrachtungsweise

naheliegend. Eine Erhöhung der Substratmenge erfordere zudem eine Erhöhung der Isopropanolmenge. Diese sei in der Druckschrift (11) aber bereits so hoch, dass eine weitere Erhöhung in Bereiche führe, die für die Alkoholdehydrogenase toxisch seien, so dass der Fachmann diese Maßnahme keinesfalls in Betracht gezogen hätte. In diesem Zusammenhang werde auf die Druckschrift (12) verwiesen. Im Übrigen offenbare die Druckschrift (11) kein Verfahren im eigentlichen Sinn, sondern lediglich ein Screening Programm ohne genaue Kenntnis der Alkoholdehydrogenase oder der Enzymkinetik. Sie sei für den Fachmann bei der Entwicklung eines wirtschaftlichen großtechnischen Verfahrens von keinem Nutzen. Gegen die Erhöhung der Substratkonzentration spreche zudem die Toxizität des Substrats sowie eine mögliche Hemmung des Enzyms durch das Substrat.

Der Gegenstand des Hilfsantrags beruhe ebenfalls auf einer erfinderischen Tätigkeit. Im Vergleich mit der Druckschrift (11) werde neben der Erhöhung der Substratkonzentration zusätzlich die Menge an Cofaktor verringert. Somit werde eine weitere Auswahl getroffen, die durch die Druckschrift (11) nicht nahegelegt werde.

- XI. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.

- XII. Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung der Beschwerde, hilfsweise die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des in der mündlichen Verhandlung als Hilfsantrag eingereichten Anspruchssatzes.

XIII. Am Ende der mündlichen Verhandlung wurde die Entscheidung der Kammer verkündet.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

Hauptantrag

2. Klarheit

Die Kammer ist der Auffassung, dass der unter Artikel 84 EPÜ erhobene Einwand der Beschwerdeführerin gemäß der Entscheidung G 3/14 (ABl. EPA 2015, 102) einer Überprüfung durch die Kammer nicht zugänglich ist, da die geltend gemachte Unklarheit nicht durch die erfolgten Änderungen im Anspruch 1 des Hauptantrags verursacht wird, sondern bereits in den erteilten Ansprüchen vorliegt (siehe die abhängigen Ansprüche 11 und 14 des Streitpatents). Nähere Ausführungen diesbezüglich sind nach Auffassung der Kammer nicht erforderlich, da der Hauptantrag wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit (siehe den nachfolgenden Punkt 3) zurückzuweisen ist.

3. Erfinderische Tätigkeit

3.1 Anspruch 1 betrifft ein Verfahren zur enantioselektiven Reduktion einer Ketoverbindung zu einer chiralen Hydroxyverbindung mit Alkoholdehydrogenase, Wasser, Cofaktor NADPH oder NADH und einem organischen Lösungsmittel mit einem logP von 0,5 bis 4,0 in einem Zweiphasensystem unter Zusatz von Isopropanol, wobei der durch die Alkoholdehydrogenase oxidierte Cofaktor durch Reduktion kontinuierlich unter gleichzeitiger

Oxidation von Isopropanol regeneriert wird. Die Ketoverbindung wird anspruchsgemäß mit einem Anteil von 10 % bis 25 % bezogen auf das Gesamtvolumen eingesetzt. Die Regeneration des Cofaktors erfolgt durch die für die Reduktion der Ketoverbindung verantwortliche Alkoholdehydrogenase (siehe Punkt VII oben).

- 3.2 In Übereinstimmung mit der Einspruchsabteilung und den Parteien, sieht die Kammer in der Druckschrift (11) einen geeigneten Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit. Diese Druckschrift offenbart die enantioselektive Reduktion von Ketoverbindungen zu chiralen Hydroxyverbindungen mit Alkoholdehydrogenase, Wasser und NADPH unter Zusatz eines Alkohols, bevorzugt 2-Propanol, zur kontinuierlichen Regeneration des oxidierten Cofaktors (siehe Spalte 21, Zeilen 23 bis 29, Spalte 11, Zeilen 15 bis 58; Spalte 12, Zeilen 22 bis 36 und 55 bis 60). Bei Löslichkeitsproblemen der Ketoverbindung wird zweiphasig gearbeitet, indem die Reaktionslösung mit Hexan ($\log P$ 3.5) überschichtet wird. Die Regeneration des Cofaktors erfolgt durch die für die Reduktion der Ketoverbindung verantwortliche Alkoholdehydrogenase (Spalte 13, Zeilen 16 bis 20; Spalte 19, Zeilen 42 bis 50). Bezüglich der Konzentration der Ketoverbindung macht die Druckschrift (11) keine detaillierten Angaben. In den Beispielen ist die Substratkonzentration niedrig und liegt nach Berechnungen der Beschwerdegegnerin für das Beispiel 1 bei 1,55 %. Ähnliche Werte (d. h. einen Durchschnittswert von 1,7 %) macht die Beschwerdeführerin geltend. Der genaue Wert ist für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit unerheblich. Beide Werte liegen in der gleichen Größenordnung und unterscheiden sich deutlich von dem vorliegend beanspruchten Wert.

3.3 In der mündlichen Verhandlung vor der Kammer hat die Beschwerdegegnerin die technische Aufgabe ausgehend von der Druckschrift (11) als Verfahren zur enantioselektiven Reduktion von Ketoverbindungen mit verbesserter Effektivität (Ausbeute, Umsatz, ttn) und besonders hoher optischer Reinheit formuliert. Sie stützt sich in diesem Zusammenhang auf das Beispiel 3 des Streitpatents, bei dem nach vollständigem Umsatz ein Produkt mit 99,9 %iger Enantiomerenreinheit erhalten werde. Demgegenüber lägen die Ausbeuten in der Druckschrift (11) bei 15 bis 71 % (siehe Tabelle 2) bei gleichzeitig sehr geringer Enantiomerenreinheit (Spalte 21, Zeile 51 und 67, nachfolgend "ee"). Ein großtechnisches Verfahren sei unter den Bedingungen der Druckschrift (11) nicht wirtschaftlich zu führen.

Die vorgeschlagene Lösung liege in der Kombination einer zweiphasigen Arbeitsweise, Verwendung von Isopropanol zur Regeneration des Cofaktors, dem Einsatz des gleichen Enzyms zur Umsetzung der Ketoverbindung und Regeneration des Cofaktors und der Erhöhung der Substratkonzentration.

3.4 Die Kammer teilt die Auffassung der Beschwerdegegnerin hinsichtlich der geltend gemachten Vorteile jedoch nicht. Zunächst ist festzustellen, dass die Ergebnisse des Beispiels 3 unter bestimmten Reaktionsbedingungen mit 4-Chlor-3-oxo-butansäureethylester (COBE) als Substrat erzielt werden. Demgegenüber wird in der Druckschrift (11) in keinem der Beispiele COBE als Substrat verwendet, so dass schon allein aus diesem Grund kein direkter Vergleich möglich ist. Dessen ungeachtet ist jedoch auch festzustellen, dass die optischen Reinheiten, die in der Druckschrift (11) erzielt werden, mit 94 bis >99 % ee vergleichbar hoch sind (siehe Tabelle 2, letzte Spalte und Spalte 21,

Zeilen 43 und 59). Die von der Beschwerdegegnerin in diesem Zusammenhang angeführten Werte von 8 % ee und 22 % ee haben offensichtlich nichts mit den erzielten optischen Reinheiten zu tun. Sie beziehen sich augenscheinlich auf Werte aus den in diesem Zusammenhang erwähnten Literaturstellen. Unterschiede im Umsatz sind nicht erkennbar und nicht belegt. Hinsichtlich der vorgeblich schlechten Ausbeuten, auf die die Beschwerdegegnerin verwiesen hat, ist festzustellen, dass es sich in der Druckschrift (11) um nicht optimierte Ausbeuten handelt (siehe Spalte 19, Zeilen 31 bis 36). Dies wird auch durch die korrespondierende Druckschrift (18) bestätigt (siehe die Tabelle II, Fußnote b)). Die Druckschrift (18) ist die der Patentschrift (11) entsprechende wissenschaftliche Veröffentlichung. Unabhängig davon sind nach Auffassung der Kammer die Ausbeuten im Beispiel 3 (82 bis 88 %, siehe Absatz [0026] des Streitpatents) und in den Beispielen der Druckschrift (11) grundsätzlich nicht vergleichbar, da sie, wie bereits erwähnt, mit unterschiedlichen Substraten durchgeführt wurden. Der Einfluss des Substrats auf die Ausbeute ist aus der Tabelle 2 der Druckschrift (11) eindeutig ersichtlich. Lediglich der Vollständigkeit halber sei hinzugefügt, dass sich das erfindungsgemäße Beispiel 3 auch durch das eingesetzte Lösungsmittel und die eingesetzte Alkoholdehydrogenase von den Beispielen der Druckschrift (11) unterscheidet. Das von der Beschwerdegegnerin vorgebrachte Argument bezüglich des niedrigen ttn-Wertes, der für ein wirtschaftliches Verfahren in großtechnischem Maßstab viel zu gering sei, kann die Kammer ebenfalls nicht überzeugen. Der ttn-Wert ist nach Angaben der Beschwerdegegnerin abhängig von der Menge des Cofaktors bzw. dem Verhältnis des Produkts zur Cofaktormenge (siehe Schriftsatz der Beschwerdegegnerin vom

28. Oktober 2013, Seite 9 und Druckschrift (12), Seite 854, Definition über der Abbildung 7)). Der Anspruch 1 enthält jedoch als Merkmal weder einen bestimmten ttn-Wert noch eine bestimmte Menge an Cofaktor. Verfahren mit hohen Cofaktormengen und niedrigen ttn-Werten sind somit anspruchsgemäß nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus ist auch festzustellen, dass der Anspruch 1 des Hauptantrags nicht auf einen bestimmten Maßstab beschränkt ist. Er umfasst Umsetzungen im Milliliter-Maßstab ebenso wie solche im Liter-Maßstab. Der Auffassung der Parteien, die diesbezüglich, auf Nachfrage durch die Kammer, auf die Gesamtlehre des Streitpatents, insbesondere das Beispiel 3, verwiesen, kann die Kammer nicht folgen. Nach gängiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern kann die Beschreibung, insbesondere die Beispiele nicht dazu herangezogen werden, Einschränkungen in einen an sich klaren und technisch sinnvollen Anspruch hineinzulesen (siehe dazu auch T 2592/12, Punkt 3.2 der Entscheidungsgründe, letzter Absatz).

3.5 Nach gefestigter Rechtsprechung der Kammern können Vorteile, die nicht ausreichend nachgewiesen sind oder nur mit Merkmalen zu erzielen sind, die nicht Teil des Anspruchs sind, bei der Formulierung der technischen Aufgabe nicht berücksichtigt werden. Es ist daher erforderlich, die unter Punkt 3.3 genannte technische Aufgabe umzuformulieren. Ausgehend von der Druckschrift (11) liegt das zu lösende Problem somit in der Bereitstellung eines weiteren Verfahrens zur enzymkatalysierten enantioselektiven Reduktion von Ketoverbindungen.

Die Kammer hat keine Veranlassung daran zu zweifeln, dass diese Aufgabe durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst wird.

3.6 Hinsichtlich der von der Beschwerdegegnerin geltend gemachten vier unterscheidenden Merkmale ist folgendes festzustellen. Die zweiphasige Arbeitsweise ist keine beliebige Wahl in der Druckschrift (11), sondern erfolgt dann, wenn die Ketoverbindung nur wenig wasserlöslich ist (siehe Spalte 12, Zeilen 37 bis 44; Spalte 21, Zeilen 27 bis 29). Die Kammer ist überzeugt, dass die in den Beispielen eingesetzten Ketoverbindungen weitgehend wasserunlöslich sind und eine zweiphasige Arbeitsweise wohl erforderlich machen. Hinsichtlich des vorgeblichen Einsatzes von PED Alkoholdehydrogenase als zweitem Enzym zur Regeneration des Cofaktor ist festzustellen, dass die Beispiele mit *Lactobacillus kefir* Alkoholdehydrogenase eindeutig ohne Zusatz von PED Alkoholdehydrogenase durchgeführt werden. Zudem werden gemäß der Druckschrift (11) beide Alkoholdehydrogenasen einzeln eingesetzt und sind verantwortlich für die Reduktion der Ketoverbindung und die Regeneration des Cofaktors (siehe Spalte 13, Zeilen 7 bis 11 und 16 bis 20; Spalte 19, Zeilen 42 bis 50). Der Zusatz eines zweiten Enzyms zur Regeneration des Cofaktors, wie von Beschwerdegegnerin vorgebracht, wird in der Druckschrift (11) nicht offenbart. Gemäß der in Spalte 21, Zeilen 23 bis 38 offenbarten Versuchsdurchführung wird in den Beispielen der Druckschrift (11) 1-Propanol zugesetzt. Ungeachtet dieser Angabe, die im Übrigen im Widerspruch zur Beschreibung der Druckschrift (11) steht, wird im Zusammenhang mit dem Einsatz von Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus kefir* der Zusatz von 2-Propanol (Isopropanol) explizit offenbart (siehe Spalte 11, Zeile 53, Spalte 12, Zeile 27).

Die Kammer schließt sich daher der Auffassung der Einspruchsabteilung und der Beschwerdeführerin an, dass

sich das beanspruchte Verfahren im Wesentlichen durch die Erhöhung der Substratmenge von der Druckschrift (11) unterscheidet.

3.7 Es bleibt nun zu untersuchen, ob dies dem Fachmann durch den Stand der Technik nahegelegt wird.

Da vorliegend nicht belegt ist, dass die Erhöhung der Substratmenge kausal für einen technischen Effekt verantwortlich ist, ist der im Anspruch 1 des Hauptantrags angegebene Bereich weder zielgerichtet noch kritisch, sondern rein willkürlich. Um zu der beanspruchten Lösung zu gelangen, musste der Fachmann lediglich einen beliebigen Gehalt an Ketoverbindungen auswählen. Die willkürliche Wahl eines zweckmäßigen Bereichs gehört jedoch zur Routinetätigkeit des Fachmanns und erfordert kein erfinderisches Zutun. Zudem ist die Kammer der Überzeugung, dass es für den Fachmann, insbesondere wenn die Absicht besteht, das Verfahren auch in großtechnischem Maßstab durchführen zu wollen, naheliegend ist, möglichst konzentriert zu arbeiten, um Energie- und Materialkosten einzusparen. Dass die Erhöhung der Substratmenge für das in der Druckschrift (11) offenbarte Verfahren nicht angeraten ist und daher vom Fachmann nicht in Betracht gezogen würde, ist nicht überzeugend belegt. Eine Anregung die Reaktionsparameter, wie beispielsweise die Enzymmenge, Substratmenge, Cofaktormenge etc., zu variieren, erhält der Fachmann zudem auch direkt aus der Druckschrift (11), da diese explizit darauf hinweist, dass die beschriebenen Umsetzungen nicht optimiert seien.

3.8 Die von der Beschwerdegegnerin vorgebrachten Argumente können die Kammer aus folgenden Gründen nicht überzeugen:

- 3.8.1 Die geltend gemachte Auswahl ist für die Kammer aus den in Punkt 3.6 erörterten Gründen nicht ersichtlich. Die zweiphasige Arbeitsweise, der Einsatz von Isopropanol und die Reduktion der Ketoverbindung sowie die Regeneration des Cofaktors mit Hilfe des gleichen Enzyms werden bereits in der Druckschrift (11) eindeutig offenbart und können, selbst wenn die Kammer der Beschwerdegegnerin dahingehen folgen würde, dass ihre Kombination nicht explizit offenbart sei, ohne einen überraschenden oder unerwarteten Effekt keine erfinderische Tätigkeit begründen. Der Fachmann muss im Hinblick auf diese Merkmale lediglich den klaren Anweisungen der Druckschrift (11) folgen. Entscheidend für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist somit in jedem Fall die Wahl der beanspruchten Substratmenge. Diese beruht aus den in Punkt 3.7 erörterten Gründen jedoch nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.
- 3.8.2 Weiterhin brachte die Beschwerdeführerin vor, dass der Fachmann von der Erhöhung der Substratkonzentration abgesehen hätte, da dies eine Erhöhung der Isopropanolmenge erfordere, die in der Druckschrift (11) bereits bei 18 % liege. Eine weitere Erhöhung würde der Fachmann nicht in Betracht ziehen, da ihm bekannt sei, dass hohe Mengen an Isopropanol bzw. anderen niederen aliphatischen Alkoholen, die zur Regeneration des Cofaktors verwendet werden, die Enzymstabilität negativ beeinflussen. In diesem Zusammenhang verwies die Beschwerdegegnerin auf die Druckschrift (12), insbesondere Seite 842, Zeilen 10 bis 18.
- 3.8.3 Dazu ist zunächst festzustellen, dass in der Druckschrift (11) bereits ein zwanzigfacher Überschuss

an Isopropanol vorliegt. Einen plausiblen Grund, dass ein derartig beträchtlicher Überschuss erforderlich ist und somit zwangsläufig erhöht werden muss, wenn die Substratmenge erhöht wird, ist für die Kammer nicht ersichtlich, insbesondere da, wie bereits mehrfach erwähnt, die Beispiele in der Druckschrift (11) nicht optimiert sind. Konkrete Angaben über die Höhe der erforderlichen Isopropanolmenge enthält die Druckschrift (12) nicht. Gerade weil ihm bekannt ist, dass Isopropanol die Stabilität des Enzyms negativ beeinflussen kann, würde der Fachmann, vor die Aufgabe gestellt ein weiteres Verfahren zur enzymkatalysierten enantioselektiven Reduktion von Ketoverbindungen bereitzustellen, zunächst nicht versuchen die Isopropanolmenge zu ändern. Lediglich der Vollständigkeit halber wird in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen, dass in Anspruch 1 des Hauptantrags die Menge an Isopropanol nicht beschränkt ist. Der Anspruch umfasst somit auch Verfahren, die in Gegenwart hoher Isopropanolmengen durchgeführt werden, mit der von der Beschwerdegegnerin geltend gemachten Auswirkung auf die Enzymstabilität.

Auch die von der Beschwerdegegnerin lediglich im schriftlichen Verfahren eingereichten Berechnungen sind in diesem Zusammenhang nicht relevant. Abgesehen davon, dass dabei auf Werte einer in der Druckschrift (11) nicht verwendeten Alkoholdehydrogenase aus Pferdeleber zurückgegriffen wird, befassen sich diese Berechnungen mit der Frage, welche Folgen die Erhöhung der Enzymmenge und der Substratmenge im Beispiel 2.B.1 der Druckschrift (11) auf die zu verwendende Propanolmenge hat. Die Enzymmenge ist jedoch, ebenso wie die Alkoholmenge, kein Merkmal des Anspruchs 1 des Hauptantrags, dessen Verfahren sich vom Verfahren der Druckschrift (11) nur durch die Substratmenge

unterscheidet. Eine bei Erhöhung der Substratmenge zwangsläufig notwendige Erhöhung der Alkoholmenge lässt sich dadurch nicht belegen.

- 3.8.4 Weiterhin verwies die Beschwerdegegnerin darauf, dass gemäß der Druckschrift (12) der Einsatz intakter Zellen anstatt isolierter Enzyme bevorzugt sei. Zudem werde auf die Schwierigkeiten verwiesen, die Umsetzungen auf einen Kilogramm-Maßstab hochzufahren (siehe Seite 841, letzter Absatz bis Seite 842, Zeile 2). Aus der Schlussfolgerung auf Seite 863 dieser Druckschrift, gehe darüber hinaus auch hervor, dass die Regeneration des Cofaktors in einem Batch-Verfahren nicht möglich ist.
- 3.8.5 Es ist jedoch keineswegs so, dass die Druckschrift (12) vom Einsatz isolierter Enzyme abrät. Im Gegenteil, im zweiten Absatz auf 842 wird darauf verwiesen, dass der Einsatz isolierter Enzyme viele Schwierigkeiten, die mit dem Einsatz ganzer Zellen verbunden sind, behebt. Die Schwierigkeiten bezüglich eines "scale-up", auf die die Beschwerdegegnerin verwiesen hat, stehen im Zusammenhang mit dem Einsatz ganzer Zellen, insbesondere mit dem Einsatz von Bäckerhefe (siehe Druckschrift (12), Seite 841, letzter Absatz, Zeilen 4 bis 10). Das Argument, dass die Regeneration des Cofaktors im Batch-Verfahren nicht möglich ist, wird bereits durch die Druckschrift (11), die ein solches Verfahren beschreibt, widerlegt.
- 3.8.6 Das Argument, dass COBE - die im Beispiel 3 des Streitpatent eingesetzte Verbindung - extrem toxisch für das Enzym sei und der Fachmann daher keine hohen Konzentrationen dieses Substrats verwendet hätte, vermag die Kammer schon deshalb nicht zu überzeugen, da das erfindungsgemäße Verfahren weder auf COBE noch auf

halogenierte Verbindungen im Allgemeinen beschränkt ist. Auch das Argument, dass hohe Mengen an Substrat das Enzym hemmen könnten, kann die Kammer nicht überzeugen. Zwar ist eine solche Hemmung für manche Enzyme bekannt. Dass dies aber auch auf Alkoholdehydrogenasen wie sie in der Druckschrift (11) verwendet werden zutrifft, wurde von der Beschwerdegegnerin nicht belegt.

- 3.8.7 Die Beschwerdegegnerin hat darüber hinaus vorgebracht, dass die Druckschrift (11) lediglich ein Screening-Programm für die enantioselektive Reduktion offenbare, das kein Verfahren zur Herstellung und Gewinnung der chiralen Hydroxyverbindungen im eigentlichen Sinne sei (d.h. ein kommerzielles Verfahren zur Herstellung größerer Mengen). Darüber hinaus werde dort lediglich angegeben, dass die Alkoholdehydrogenase aus "*Lactobacillus kefir*" gewonnen werde. Weitere Informationen gebe es nicht. Es können daher auch andere Enzyme vorhanden sein. Das Enzym werde in der Druckschrift (11) weder gereinigt noch sequenziert.
- 3.8.8 Die Kammer ist jedoch der Auffassung, dass die Beschwerdegegnerin dem Begriff "Verfahren" eine Bedeutung beimisst, den dieser nicht hat. Mit diesem Begriff ist keinerlei Größenordnung verbunden. Auch die Druckschrift (11) offenbart ein Verfahren zur enantioselektiven Reduktion von Ketoverbindungen. Hinsichtlich des Enzyms ist festzustellen, dass gemäß Anspruch 6 des vorliegenden Hauptantrags Alkoholdehydrogenase, die aus *Lactobacillus kefir* gewonnen wird, eingesetzt werden kann. Gemäß Anspruch 1 ist diese Alkoholdehydrogenase teilweise oder vollständig gereinigt. Somit können, wie von der Beschwerdeführerin korrekt bemerkt, auch hier weitere Enzyme vorliegen. Diesbezüglich liegen also keine

Unterschiede zur Druckschrift (11) vor. Eine bestimmte Sequenz ist anspruchsgemäß ebenfalls nicht erforderlich. Somit findet keiner der von der Beschwerdegegnerin geltend gemachten Unterschiede eine Entsprechung im anspruchsgemäßen Verfahren. Eine erfinderische Tätigkeit lässt sich damit nicht begründen.

- 3.9 Aus den vorstehend genannten Gründen kommt die Kammer daher zu dem Schluss, dass der Gegenstand des Anspruchs 1 des Hauptantrags nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne des Artikels 56 EPÜ beruht.

Hilfsantrag

4. Zulassung

- 4.1 Der Hilfsantrag wurde von der Beschwerdegegnerin in der mündlichen Verhandlung vor der Kammer eingereicht, nachdem diese ihre Schlussfolgerung bekannt gegeben hat, dass der Hilfsantrag vom 28. Juni 2016 die Erfordernisse des Artikels 123 (2) EPÜ verletzt. Die Zulassung des neuen Hilfsantrags steht gemäß Artikel 13 (1) VOBK im Ermessen der Kammer. Allerdings ist nach Artikel 13 (3) VOBK eine Nichtzulassung dann geboten, wenn durch die Änderung des Vorbringens Fragen aufgeworfen werden, deren Behandlung der Kammer oder der anderen Partei ohne Verlegung der mündlichen Verhandlung nicht zuzumuten ist.

- 4.2 Im vorliegenden Fall wurde der Einwand unter Artikel 123 (2) EPÜ bezüglich des Wortlauts des Merkmals e) erstmals während der Verhandlung vor der Kammer erhoben. Die Kammer hielt es deshalb für angebracht, der Beschwerdegegnerin eine Gelegenheit zu

geben, auf diesen für sie neuen Einwand in angemessener Weise zu reagieren. Dies hat sie nach Auffassung der Kammer auch getan, indem sie den Wortlaut des Merkmals e) an den Wortlaut des ursprünglich eingereichten Anspruchs 9, der die Grundlage für das Merkmal e) darstellt, anpasste. Dies wurde von der Beschwerdeführerin auch nicht bestritten.

4.3 Das Argument der Beschwerdeführerin, den neuen Hilfsantrag nicht zuzulassen, da bereits der ursprüngliche Hilfsantrag vom 28. Juni 2016 verspätet eingereicht worden sei, überzeugt die Kammer nicht. So ist in diesem Zusammenhang festzustellen, dass die Beschwerdeführerin gemäß ihrer zu Beginn der mündlichen Verhandlung gestellten Anträge keine Einwände gegen die Zulassung des ursprünglichen Hilfsantrags erhob. Die Kammer kann daraus nur schließen, dass sich die Beschwerdeführerin in der Lage sah, zum ursprünglichen Hilfsantrag in angemessener Weise Stellung zu nehmen. Triftige Gründe, dass ihr dies nicht zuzumuten gewesen sei, wurden von der Beschwerdeführerin jedenfalls nicht vorgebracht und sind für die Kammer auch nicht ersichtlich. Dies gilt somit auch für den geänderten Hilfsantrag, mit dem die Beschwerdegegnerin lediglich dem neuen Einwand unter Artikel 123 (2) EPÜ Rechnung trug.

4.4 Aus den vorstehend genannten Gründen ließ die Kammer in Ausübung ihres Ermessens gemäß Artikel 114 (2) EPÜ und Artikel 13 (1) VOBK den in der mündlichen Verhandlung eingereichten Hilfsantrag zum Verfahren zu.

5. Erfinderische Tätigkeit

5.1 Das Verfahren gemäß Anspruch 1 des Hilfsantrags unterscheidet sich von demjenigen des Hauptantrags nur

dadurch, dass die Menge des zugesetzten Cofaktors definiert wird (siehe Punkt VIII oben).

- 5.2 Die Druckschrift (11) wird weiterhin als geeigneter Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit angesehen. Auch die zu lösende Aufgabe bleibt die gleiche wie in Punkt 3.5 formuliert. Die von der Beschwerdegegnerin erneut geltend gemachte Ausbeutesteigerung ist nicht belegt, da wie bereits in Punkt 3.4 erläutert ein direkter Vergleich zwischen dem Beispiel 3 und den Beispielen der Druckschrift (11) nicht möglich ist. Insbesondere liegen keine Beweise vor, dass die beanspruchte Kombination aus Substratmenge und Cofaktormenge ursächlich für einen unerwarteten oder überraschenden technischen Effekt verantwortlich ist.
- 5.3 Damit ist die in Anspruch 1 des Hilfsantrags zugesetzte Menge des Cofaktors weder zielgerichtet noch kritisch, sondern, ebenso wie die beanspruchte Substratmenge, eine rein willkürliche Wahl, die im Rahmen des handwerklichen Könnens des Fachmanns liegt und keiner erfinderischen Tätigkeit bedarf. Der Fachmann würde bei seiner Wahl lediglich darauf achten, dass ausreichende Mengen des sehr teuren Cofaktors für das Enzym vorhanden sind, da von diesem, und nicht von der Substratmenge, die Cofaktormenge im Wesentlichen abhängt. Im Hinblick auf den Preis für den Cofaktor wird er es auch vermeiden, diesen in Mengen einzusetzen, die im Hinblick auf die eingesetzte Enzymmenge unnötig hoch sind. Dies lässt sich nach Überzeugung der Kammer durch einfache Routineversuche feststellen.

- 5.4 Die Beschwerdegegnerin hat in Bezug auf den Hilfsantrag erneut das Argument der Mehrfachauswahl vorgebracht, die durch die Druckschrift (11) nicht nahegelegt werde.
- 5.5 Die Kammer betont in diesem Zusammenhang nochmals, dass die zweiphasige Arbeitsweise, der Einsatz von Isopropanol und der Einsatz des gleichen Enzyms für die Reduktion der Ketoverbindungen und die Regeneration des Cofaktors bereits in der Druckschrift (11) offenbart werden und keine Wahl seitens des Fachmann erfordern (siehe Punkt 3.6 oben). Der Fachmann muss, um die technische Aufgabe zu lösen, daher lediglich eine Substratmenge und eine geeignete Cofaktormenge wählen. Aus den in den Punkten 3.7 und 5.3 erläuterten Gründen erfordert diese Wahl kein erfinderisches Zutun.
- 5.6 Die weiteren Argumente der Beschwerdegegnerin gehen nicht über das hinaus, was bereits im Zusammenhang mit dem Hauptantrag erörtert wurde, und werden aus den in Punkt 3.8.2 bis 3.8.8 genannten Gründen als nicht überzeugend angesehen.
- 5.7 Die Kammer kommt daher zu dem Schluss, dass auch der Gegenstand des Hilfsantrags nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne des Artikel 56 EPÜ beruht.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtenen Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird widerrufen.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:



M. Schalow

A. Lindner

Entscheidung elektronisch als authentisch bestätigt