

Europäisches Patentamt
Beschwerdekammern


European Patent Office
Boards of Appeal

Office européen des brevets
Chambres de recours

Veröffentlichung im Amtsblatt	☒ Ja/Yes
Publication in the Official Journal	☒ Yes/No
Publication au Journal Officiel	☒ Oui/Non

Aktenzeichen / Case Number / N° du recours : T. 22/84

Anmeldenummer / Filing No / N° de la demande : 78 101 065.7

Veröffentlichungs-Nr. / Publication No / N° de la publication : 0 002 438

Bezeichnung der Erfindung: Lagerfähige Cholesterinoxidasepräparation

Title of invention:

Titre de l'invention :

Klassifikation / Classification / Classement : C12N9/02

ENTSCHEIDUNG / DECISION

vom / of / du 21 Mai 1985

Anmelder / Applicant / Demandeur : Boehringer Mannheim GmbH

Patentinhaber / Proprietor of the patent /

Titulaire du brevet :

Einsprechender / Opponent / Opposant : Kodak Ltd

Stichwort / Headword / Référence :

EPÜ / EPC / CBE Art. 52, 54 and 56 EPÜ

"Auswahl", "Erfinderische Tätigkeit"

Leitsatz / Headnote / Sommaire

Europäisches
Patentamt
Beschwerdekammern

European Patent
Office
Boards of Appeal

Office européen
des brevets
Chambres de recours

Aktenzeichen: T

22/84



ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.
vom 21 Mai 1985

Beschwerdeführer: Boehringer Mannheim GmbH
(Patentinhaber) Sandhofer Str. 112-132
Postfach 31 01 20
D-6800 Mannheim 31-Waldhof

Vertreter: Weickmann, Heinrich, Dipl.-Ing.
Postfach 860 820
Möhlstrasse 22
D-8000 München 86

Beschwerdegegner: Baron, Paul Alexander Clifford
(Einsprechender) c/o Kodak Limited
Patent Department
P.O. Box 114
190 High Holborn
London WC1V 7EA

Vertreter:

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts
vom 8 December 1983, mit der das europäische Patent Nr.
0 002 438 aufgrund des Artikels 102(1) EPÜ
widerrufen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: K. Jahn

Mitglied: G. Szabo

Mitglied: O. Bossung

SACHVERHALT UND ANTRÄGE

I. Auf die europäische Patentanmeldung 78 101 065.7, die am 4. Oktober 1978 unter Inanspruchnahme der Priorität aus der Voranmeldung vom 14. Dezember 1977 (DE-2 755 799) angemeldet worden ist, ist am 1. April 1981 das europäische Patent 2438 mit fünf Patentansprüchen erteilt worden. Anspruch 1 lautet:

"Lagerfähige, wäßrige Cholesterinoxidasepräparation mit einem Gehalt an Puffer und an Stabilisierungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Liter 2 bis 3,5 Mole NaCl oder KCl als Stabilisierungsmittel enthält".

II. Gegen die Erteilung des europäischen Patents hat die Einsprechende am 21. Dezember 1981 Einspruch eingelegt und den Widerruf des Patents wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit beantragt. Die Begründung wurde auf die neue Entgegenhaltung JA-A-51-59994 (Veröffentlichungsnummer 52-143 285) (A) gestützt.

III. Durch Entscheidung vom 8. Dezember 1983 wurde das Patent durch die Einspruchsabteilung widerrufen. Der Widerruf des Patents wurde im wesentlichen damit begründet, daß der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht. Wenn auch die Abkürzung "mM" in der japanischen Entgegenhaltung (A) für Molarität, d.h. für Konzentration steht, herrschte dennoch in der Fachwelt kein Vorurteil gegen die Anwendung bestimmter höherer Chloridkonzentrationen. Es bestand keinerlei Anlaß, auf Grund der Angaben in den genannten Literaturstellen mit einer Inaktivierung bei Erhöhung der Salz-Konzentration zu rechnen. Wenn ein Fachmann angesichts der aus der Entgegenhaltung schon bekannten Stabilisierung dieselbe noch erhöhen

wollte, so sei die nächstliegende Maßnahme hierzu, eine weitere Erhöhung der NaCl-Konzentration vorzusehen.

IV. Gegen diese Entscheidung hat die Patentinhaberin am 10. Januar 1984 unter Entrichtung der vorgesehenen Gebühr Beschwerde erhoben und diese am 6. April 1984 begründet.

V. Das Vorbringen der Beschwerdeführerin einschließlich des Vortrags in der mündlichen Verhandlung am 21. Mai 1985 läßt sich etwa wie folgt zusammenfassen:

- (a) Es müsse nachdrücklich betont werden, daß die strittigen Hinweise auf den Salzgehalt in der Entgegenhaltung (A) Konzentrationen bedeuten. Die Entgegenhaltung beziehe sich im wesentlichen auf außerordentlich instabile Rohpräparate. Der Verlust ohne Zusatz betrage schon bei 4°C innerhalb eines Monats 73 %. Solche Präparate ließen sich mit beliebigen Chloriden bei Anwendung niedriger Konzentrationen stabilisieren.
- (b) Dieser Effekt trete jedoch bei gereinigten Enzympräparaten nicht auf. Während gemäß der Entgegenhaltung Chloride von 7 verschiedenen Metallen bei einem Rohenzym alle gleich wirksam seien, könne ein gereinigtes Präparat gemäß der vorliegenden Erfindung nur mit NaCl und KCl, und zwar mit einer mindestens 200-fach höheren Konzentration stabilisiert werden. Die Überraschende Überlegenheit eines solchen Präparates im Vergleich zu dem nach der Entgegenhaltung sei auch demonstriert worden.
- (c) Die Flockenbildung des Enzyms mit Ammoniumsulfat könne mit dem Stabilisator nach der Erfindung vermieden werden. Die Stabilität sei auch bei Zimmertemperatur sehr gut. Bei weiter erhöhten Konzentrationen von NaCl werde die

Enzymaktivität zerstört. Die Erfindung stelle eine sehr enge Auswahl im Bereich der Konzentration und hinsichtlich des Mittels dar. Zudem bediene sich die Entgegenhaltung zwecks weiterer Stabilisierung bei Zimmertemperatur der Gefriertrocknung.

- VI. Die Beschwerdeführerin tritt diesem Vorbringen entgegen. Sie vertritt die Auffassung, daß der Fachmann jedenfalls die Konzentration des Stabilisierungsmittels routinemäßig optimieren würde. Wenn gemäß der Entgegenhaltung der Effekt sich unter 1 mM deutlich verringert, sei es vernünftig anzunehmen, daß er proportional der Konzentration ist. Das Enzym sei bei der Entgegenhaltung dasselbe wie bei den Vergleichsversuchen der Patentinhaberin, - beide kämen von der Patentinhaberin selbst. Die Ergebnisse der Vergleichsversuche könnten die erfinderische Tätigkeit nicht tragen.
- VII. Die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) beantragt die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents. Die Beschwerdegegnerin (Einsprechende) beantragt hingegen die Zurückweisung der Beschwerde.

ENTSCHEIDUNGSGRÜNDE

1. Die Beschwerde entspricht den Artikeln 106 bis 108 und Regel 64 EPÜ; sie ist daher zulässig.
2. Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf lagerfähige wäßrige gepufferte Präparationen des Enzyms Cholesterin-oxidase. Solche Zubereitungen sind in Entgegenhaltung (A) beschrieben, wobei dasselbe Enzym mit Alkalimetallchlorid oder Erdalkalimetallchlorid stabilisiert ist. Die Stabilitätstests zeigen (Tabelle 1), daß mit NaCl und KCl wie auch mit BaCl₂ und SrCl₂ bei 4°C nach einem Monat noch

immer 100 bzw. 97 % der Enzymaktivität feststellbar ist. Die anderen Beispiele demonstrieren einen ähnlichen Stabilisierungseffekt bei Zimmertemperatur, jedoch nach vorausgegangenem Gefriertrocknen. Gleichwohl wird die Stabilität der Enzymlösungen in der Praxis nicht immer als zufriedenstellend empfunden.

3. Gegenüber diesem Stand der Technik bestand daher die technische Aufgabe, lagerfähige Präparationen des Enzyms mit besserer Stabilität vorzuschlagen. Diese Aufgabe wird nach Anspruch 1 des Streitpatents dadurch gelöst, daß das Stabilisierungsmittel in der Zubereitung in einer Konzentration von 2 bis 3,5 Mol NaCl oder KCl pro Liter enthalten ist. Ergebnisse von Vergleichsversuchen mit solchen Stabilisatoren in unterschiedlicher Konzentration wurden von der Beschwerdeführerin bereits im vorinstanzlichen Verfahren vorgelegt (s. Schreiben vom 25.10.82 Seite 4). Danach betrug die Reaktivität einer erfindungsgemäß mit 3 Mol/l NaCl stabilisierten Enzymlösung nach 4 wöchentlicher Lagerung bei 35°C noch immer 75 %, während sie im Konzentrationsbereich zwischen 10 mM und 1 M, der etwa Entgegenthaltung A entspricht auf 47 % bis 53 % fiel.

Diese unwiderlegten Ergebnisse lassen es glaubhaft erscheinen, daß nach dem Streitpatent eine signifikante Verbesserung erzielt und demnach die bestehende Aufgabe auch tatsächlich gelöst wurde.

4. Einleitend sei bemerkt, daß die Angaben über die Konzentration des Stabilisators im japanischen Dokument (A) zunächst nicht eindeutig sind. Einerseits soll man davon "über 1 mM" zu einer Lösung "zusetzen", vorzugsweise so, daß sich "eine Konzentration von 1-50 mM ergibt" (von der Beschwerdeführerin vorgelegte deutsche Übersetzung). Diese Aussage stimmt überein mit dem englischen, von der

Beschwerdegegnerin übereichten Text, wo es heißt: "it is suitable to add at least ... in an amount of 1 mM or more, with 1 to 50 mM being preferable" (Seite 9 unten).

Andererseits bezieht sich der darauffolgende Satz, in dem die Folgen einer zu niedrigen Dosierung an Stabilisierungsmittel aufgezeigt werden, unmißverständlich auf einen Konzentrationsgrenzwert von weniger als 1 mM.

In Übereinstimmung damit steht Beispiel 1, das die Zugabe der Metallchloride zwecks Erzielung einer Konzentration 10 mM vorschreibt (oder in englischer Übersetzung: ... in a concentration of 10 mM ...). Hingegen deutet Beispiel 2 eher auf eine Mengenangabe hin.

5. Die Auslegung der so dargestellten, auf den ersten Blick nicht ganz klaren Lehre ist hier bereits für die Frage der Neuheit von Bedeutung; denn nach dem Streitpatent liegt allenfalls eine Weiterentwicklung der Zubereitungen nach (A) durch Konzentrationsänderung vor. Es ist daher wichtig, der Frage der Auswahlbreite und des Abstands der Lehre nach dem Streitpatent von der nach (A) nachzugehen (vgl. "Thiochlorformiate/BAYER" T 198/84, ABl. 7/1985, 209). Die Kammer mißt dem Umstand Bedeutung bei, daß "M" im anglikanischen Sprachgebrauch in erster Linie für molare Konzentration steht, obwohl gelegentlich auch Mol-Masse in dieser Weise abgekürzt wird, anstelle des offiziellen Symbols "mol" (s. z.B. Römpps Chemisches Wörterbuch, S. 562; Hackh's Chemical Dictionary, 4. Ed. S. 434; The Merck Index, 9. Ed. 1976, p. XIV). Abkürzungen wie diese werden auch über den englischen Sprachraum hinaus, z.B. in Japan verwendet (vgl. das Original von (A) S. 12 und 15). Es ist nur natürlich, daß hierbei mit der Abkürzung, nämlich M, auch deren Bedeutung aus dem Sprachraum unverändert übernommen wird, dem sie entliehen sind.

Diese Abkürzung, in Form von mM, erscheint dreimal auf S. 9 bzw. 6 der englischen bzw. deutschen Übersetzung von (A) im Zusammenhang mit der Anleitung, "mehr als 1 mM der Chloride zuzusetzen, wobei ein Zusatz bevorzugt wird, der eine Konzentration von 1-50 mM ergibt". Gleichzeitig wird im nachfolgenden Satz vor einer Unterschreitung der Konzentration von 1 mM gewarnt. Hieraus ergibt sich unmißverständlich, daß der Salzzusatz nicht im Sinne einer Mengenangabe, sondern - wie bes. im englischsprachigem Raum üblich - als Konzentrationsangabe zu verstehen sind.

Dies wird bestätigt durch Beispiel 1, welches den Zusatz bestimmter Chloride in der Weise vorschreibt, daß deren Konzentration jeweils 10 mM beträgt. Nun enthält zwar Beispiel 2 die Anweisung, jeweils 10 mM der Chloride der Enzymlösung zuzusetzen, was - isoliert gesehen - eventuell als Mengenangabe angesehen werden könnte; jedoch ist diese technische Aussage im Gesamtzusammenhang zu betrachten und zu werten. Da bereits das an anderer Stelle verwendete Symbol (mM) - in Übereinstimmung mit dem üblichen Sprachgebrauch - als Konzentrationsangabe definiert ist, kann diesem in Beispiel 2 wiederholten Symbol ohne ausdrücklich genannte Begriffsänderung keine andere Bedeutung zukommen.

6. Vergleicht man diesen bekannten Bereich mit dem nach dem Streitpatent vorgeschlagenen Bereich von 2 bis 3,5 M, so wird deutlich, daß der Auswahlbereich nach dem Streitpatent eng ist, genügend Abstand von dem einzig konkret beschriebenen bekannten Bereich zwischen 10 und 50 mM aufweist und somit die Auswahlkriterien im Sinne der o.g. Entscheidung erfüllt. Zudem zeigt die gegenüber (A) erzielte signifikante Verbesserung der Stabilisierung der Enzymlösung (vgl. Ziffer 3), daß das Ausgewählte nicht bloß ein willkürlicher Ausschnitt aus dem Vorbekannten darstellt,

sondern eine andere Erfindung repräsentiert (gezielte Auswahl).

Die Zubereitungen nach dem Streitpatent sind daher neu.

7. Es ist nun zu prüfen, ob sie das Kriterium der erfinderischen Tätigkeit erfüllen. Wie bereits ausgeführt, beschreibt die Entgegenhaltung die Stabilisierung derselben Enzymlösungen mit wesentlich niedrigeren Konzentrationen der gleichen Stabilisierungsmittel.

In diesem Zusammenhang ist allerdings zu berücksichtigen, daß das in der Biochemie überwiegend angewendete Stabilisierungsmittel Ammoniumsulfat darstellt, weil es die geringste inaktivierende Wirkung auf die empfindlichen Enzyme ausübt. Nach den unbestrittenen Ausführungen der Beschwerdeführerin in der mündlichen Verhandlung enthalten rund 98 % aller Enzympräparate Ammoniumsulfat und zwar in einer Konzentration von 1 M. Die Lehre nach (A) weicht hiervon in doppelter Hinsicht ab. Zum einen wurden Metallchloride bislang eher als Desaktivierungsmittel denn als Stabilisierungsmittel angesehen (vgl. Streitpatentschrift S. 2, Z. 33-37). Zum anderen entfalten die in (A) empfohlenen Metallchloride ihre Wirkung in bisher ungewohnt niedrigen Konzentrationen. Betrachtet man die Lehre aus (A), wäßrige Lösungen des eingangs genannten Enzyms mit > 1 mM, besonders 10-50 mM Alkali- oder Erdalkalichloriden zu stabilisieren, vor dem Hintergrund des allgemeinen Fachwissens, d. h. der Stabilisierung solcher Lösungen mit Ammoniumsulfat in 1 molarer Konzentration, so geht hiervon keine Anregung aus, die nach dem Streitpatent anvisierte Stabilitätsverbesserung gegenüber (A) in einer Konzentrationserhöhung zu suchen; denn (A) lehrt doch gerade, daß die Stabilisierung der Enzymlösung mit den genannten Metallchloriden anderer Regeln folgt. Es kann daher aus der Sicht der

bestehenden Aufgabe nicht nahegelegen haben, deren Lösung in einer signifikanten Konzentrationserhöhung des Stabilisators zu suchen; dies umso mehr, als die nach dem Streitpatent vorgeschlagene Stabilisatorkonzentration in einem Bereich liegt (2-3,5 M), in dem bei dem mildesten Stabilisierungsmittel Ammoniumsulfat bekanntermaßen bereits eine zunehmende Desaktivierung des Enzyms erfolgt (vgl. auch Tab. II und III der Streitpatentschrift), sowie unerwünschte Flockenbildung auftritt.

8. Selbst wenn man einräumt, daß der Fachmann in Unkenntnis darüber, wie die aufgabengemäß anvisierte Stabilisierungsverbesserung zu erreichen ist, aufs Experiment angewiesen war, wäre er wegen der Vielfalt an Experimentiermöglichkeiten nicht auf die Lösung nach dem Streitpatent gestoßen. Es wurde auch nicht glaubhaft gemacht, daß die Konzentrationserhöhung unter unveränderter Beibehaltung der Stabilisierungsmittel nach (A) die einzige oder wenigstens die im Vordergrund stehende Möglichkeit des Experimentierens auf gut Glück war.
9. Im Übrigen hat die bei erhöhter Temperatur (35° C) demonstrierte Stabilisierung nicht nur die Bedeutung eines Stabilitätsschnelltests, sie befriedigt vielmehr das Bedürfnis für die Lagerfähigkeit unter tropischen Bedingungen. Demgegenüber zeigt Entgegenhaltung nur mit gefriergetrockneten Zubereitungen gute Stabilität bei Zimmertemperatur.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die nach dem Streitpatent vorgeschlagene Lösung zur Stabilitätsverbesserung der hier zu betrachtenden wäßrigen Enzymlösung nicht nahelag und somit auf erfinderischer Tätigkeit beruht. Die auf diesen Anspruch rückbezogenen Unteransprüche beziehen sich auf

besondere Ausführungsformen, die von der Patentfähigkeit des Gegenstandes nach dem Hauptanspruch getragen werden.

ENTSCHEIDUNGSFORMEL

Aus diesen Gründen wird wie folgt entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird in unveränderter Form aufrechterhalten.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

B A Norman

K Jahn