

DT0207.94-990530005

ENTSCHEIDUNGEN DER BESCHWERDEKAMMERN

Entscheidung der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4 vom

8. April 1997

T 207/94 - 3.3.4

(Übersetzung)

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. M. Kinkeldey

Mitglieder: F. L. Davison-Brunel

W. Moser

Patentinhaber/Beschwerdegegner: Biogen, Inc.

Einsprechender/Beschwerdeführer: Schering AG

Stichwort: humanes Beta-Interferon/BIOGEN

Artikel: 87, 88, 54, 56 EPÜ

Schlagwort: "Priorität - (bejaht)" - "Neuheit - (bejaht)" - "erfinderische Tätigkeit - (verneint)"

Leitsatz

Hat die Erfindung die Expression einer geklonten DNA in einem ausgewählten fremden Wirt zum Gegenstand, so muß bei der Beurteilung, ob dieser Verfahrensschritt gute Erfolgsaussichten hat, den damit verbundenen tatsächlichen

Schwierigkeiten Rechnung getragen werden. Die Behauptung, daß bestimmte Merkmale diesen Erfolgsaussichten entgegenstehen, kann daher nur berücksichtigt werden, wenn sie sich auf technische Fakten gründet.

Sachverhalt und Anträge

I. Das europäische Patent Nr. 0 041 313 (Anmeldungsnummer 81 301 414.9), das "DNA-Sequenzen, rekombinante DNA-Moleküle und Verfahren zur Herstellung humanen Fibroblasten-Interferons" zum Gegenstand hat und die Priorität der britischen Patentanmeldungen GB 8011306 vom 3. April 1980 sowie GB 8018701 vom 6. Juni 1980 in Anspruch nimmt, wurde mit 18 Patentansprüchen für elf Vertragsstaaten (15 Ansprüche für AT) erteilt.

Die für alle Vertragsstaaten außer AT geltenden Ansprüche 1, 17 und 18 lauten wie folgt:

"1. Rekombinantes DNA-Molekül, das in einem einzelligen Wirt die Expression eines Polypeptids induzieren kann, welches die immunologische oder biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist, wobei das Molekül eine DNA-Sequenz enthält, die ausgewählt ist aus:

a) den DNA-Insertionen von G-pPLa-HFIF-67-12 (*Hind*II-*Sau*3AI), G-pPLa-HFIF-67-12-) -19 (*Hind*II-*Sau*3AI) und G-pPLc-HFIF-67-8 (*Hind*II-*Sau*3AI), die von den entsprechenden mit den Eingangsnummern DSM 1851 - 1854 bezeichneten Mikroorganismen getragen werden,

b) DNA-Sequenzen, die mit einer der vorstehenden DNA-Insertionen hybridisieren, und

c) DNA-Sequenzen, die auf der Basis des genetischen Codes gegenüber den in a) und b) definierten DNA-Insertionen und -Sequenzen degeneriert sind und die bei der Expression ein Polypeptid mit derselben Aminosäure-Sequenz codieren,

wobei die DNA-Sequenz in dem rekombinanten DNA-Molekül funktionell mit einer Expressions-Kontrollsequenz verbunden ist"

"17. Zusammensetzung zur Behandlung menschlicher Viren, zur Behandlung menschlicher Krebserkrankungen und Tumoren oder zur Immunmodulation, die als einziges Beta-IFN ein Polypeptid enthält, das nach einem der Ansprüche 12 bis 16 hergestellt wurde"

"18. Verwendung eines nach einem der Ansprüche 12 bis 16 hergestellten Polypeptids als einziges Beta-IFN zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Behandlung menschlicher Viren, zur Behandlung menschlicher Krebserkrankungen und Tumoren oder zur Immunmodulation"

Die Ansprüche 2 bis 7 enthielten weitere Ausführungsarten des rekombinanten DNA-Moleküls nach Anspruch 1. Die Ansprüche 8 bis 10 waren auf einzellige Wirte gerichtet, die mit den beanspruchten rekombinanten DNA-Molekülen transformiert werden. Anspruch 11 war auf ein Verfahren zur Herstellung dieser einzelligen Wirte gerichtet. Die Ansprüche 12 bis 16 bezogen sich auf Verfahren zur Herstellung des Polypeptids, das von dem rekombinanten DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 7 codiert wird.

Entsprechende Ansprüche wurden für AT erteilt.

II. Gegen das europäische Patent wurde Einspruch eingelegt und sein Widerruf aufgrund von Artikel 100 a) EPÜ (mangelnde Neuheit und erfinderische Tätigkeit) sowie Artikel 100 b) EPÜ (unzureichende Offenbarung) beantragt.

III. Im Verfahren wurden 143 Druckschriften angezogen. Die Beteiligten beriefen sich insbesondere auf die folgenden, auf die auch in dieser Entscheidung Bezug genommen wird:

(1) EP-B-0 028 033

- (2) Taniguchi et al., Gene 10, Seiten 11 bis 15, 1980
- (3) Nagata et al., Nature 284, Seiten 316 bis 320, 1980
- (7) Taniguchi et al., Proc. Japan. Acad. Ser. B, Seiten 464 bis 469, 1979
- (9) Itakura et al., Science 198, Seiten 1056 bis 1063, 1977
- (10) Villa-Komaroff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, Seiten 3727 bis 3731, 1978
- (12) Martial et al., Science 205, Seiten 602 bis 606, 1979
- (14) Taniguchi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, Seiten 5230 bis 5233, 1980
- (16) Houghton, M., Nature 285, Seite 536, 1980
- (17) Stüber und Bujard, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, Seiten 167 bis 171, 1981
- (19) Tabelle: vor dem 6. Juni 1980 geklonte und exprimierte eukaryontische Gene, eingegangen am 2. November 1993
- (21) Goeddel et al., Nucl. Acids Res. 8, Seiten 4057 bis 4074, 1980
- (22) Goeddel et al., Nature 281, Seiten 544 bis 548, 1979
- (23) Roberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, Seiten 5596 bis 5600, 1979
- (29) Taniguchi und Weissmann, J. Mol. Biol. 118, Seiten 533 bis 565, 1978
- (34) Mercereau-Puijalon et al., Nature 275, Seiten 505 bis 510, 1978
- (41) Holmgren, A., The Journal of Biochemistry 254, Nr. 18, Seiten 9113 bis 9119, 1979
- (53) Guarente et al., Cell 20, Seiten 543 bis 553, 1980
- (62) Derynck et al., Nature 287, Seiten 193 bis 197, 1980
- (63) Havell et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, Seiten 2185 bis 2187, 1975
- (66) Vilcek et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 284, Seiten 703 bis 710, 1977
- (77) Weissenbach et al., Eur. J. Biochem. 98, Seiten 1 bis 8, 1979
- (81) Sulkowski et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 350, Seiten 339 bis 346, 1980
- (82) Jankowski et al., Biochemistry 15, Seiten 5182 bis 5187, 1976
- (89) EP-B-0 034 306
- (101) Shepard et al., Nature 294, Seiten 563 bis 565, 1981
- (122) Versuchsbericht der Patentinhaberin, eingegangen am 10. März 1997
- (132) Erklärung von Dr. M. A. Innis vom 6. März 1997

IV. Die Einspruchsabteilung beschloß, den Einspruch nach Artikel 102 (2) EPÜ zurückzuweisen und das Patent in der erteilten Fassung aufrechtzuerhalten.

V. Sie hielt den Offenbarungsgehalt der Patentschrift zur Prüfung der biologischen und immunologischen Aktivität des Interferons (IFN) und zur Isolierung und Identifizierung der Varianten nach den Ansprüchen 1 b) und c) für ausreichend und damit die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ für erfüllt.

Als Prioritätsdatum (Artikel 87 bis 89 EPÜ) hat sie dem Anspruch 1 und den davon abhängigen Ansprüchen den 6. Juni 1980 und den Ansprüchen 2 und 3 und den davon abhängigen Ansprüchen den 1. April 1981 zuerkannt.

Sie erkannte auf Neuheit (Artikel 54 EPÜ) gegenüber den Entgegenhaltungen 1 und 2, weil darin nicht glaubhaft gemacht worden sei, daß mit den offenbarten Plasmiden Beta-IFN von einem der pBR322-Promotoren aus exprimiert werden könnte. Aus den von der Einsprechenden eingereichten Versuchsdaten gehe nicht glaubhaft hervor, daß die antivirale Aktivität, die bei den Wirten festgestellt worden sei, die dieses Plasmid enthielten, auch tatsächlich auf die Expression des humanen Beta-IFN-Gens zurückzuführen sei.

Was die erfinderische Tätigkeit anbelangte, so betrachtete sie die Entgegenhaltung 2 als den nächstliegenden Stand der Technik und sah die zu lösende technische Aufgabe in der rekombinanten Herstellung eines Polypeptids mit der immunologischen oder biologischen Aktivität von humanem Beta-IFN.

Die Einspruchsabteilung stellte ferner fest, daß humanes Beta-IFN mit den damals bekannten Expressionsverfahren nicht direkt hätte hergestellt werden können. Auch sei wegen der physikalischen und chemischen Unterschiede zwischen Beta-IFN und Säugerproteinen, die bereits in rekombinanter Form hergestellt worden seien, eine erfolgreiche Expression nicht vorhersehbar gewesen. Somit sei eine erfinderische Tätigkeit zuzuerkennen.

VI. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) legte gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung unter Entrichtung der entsprechenden Gebühr Beschwerde ein und begründete sie.

VII. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) nahm zu den Beschwerdegründen schriftlich Stellung; danach reichten beide Beteiligte weitere Schriftsätze ein.

VIII. Die Kammer erließ eine Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern, in der sie vorab Stellung nahm.

IX. Auf die Mitteilung der Kammer folgten weitere Schriftsätze beider Beteiligten. Die Beschwerdegegnerin reichte einen neuen Hauptantrag ein, der sich von dem Anspruchssatz in der erteilten Fassung dadurch unterschied, daß die Ansprüche 2, 3, 7 und 10 gestrichen und die übrigen Ansprüche dementsprechend neu nummeriert waren. Somit entsprachen nun die Ansprüche 1, 13 und 14 den Ansprüchen 1, 17 und 18 in der erteilten Fassung (s. Nr. I).

X. Am 8. und 9. April 1997 fand eine mündliche Verhandlung statt, bei der zwei neue Hilfsanträge eingereicht wurden. Der eine davon, der Hilfsantrag I, wurde im Verlauf der mündlichen Verhandlung wieder zurückgezogen. Der neue Hilfsantrag II unterschied sich vom Hauptantrag dadurch, daß das Merkmal "welches die immunologische oder biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist" in allen Ansprüchen, in denen es vorkam, durch das Merkmal "welches die biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist" ersetzt wurde. So lautete insbesondere Anspruch 1 wie folgt:

"1. Rekombinantes DNA-Molekül, das in einem einzelligen Wirt die Expression eines Polypeptids induzieren kann, welches die biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist, wobei das Molekül eine DNA-Sequenz enthält, die ausgewählt ist aus:

a) den DNA-Insertionen von G-pPLa-HFIF-67-12 (*Hind*II-*Sau*3AI), G-pPLa-HFIF-67-12-) -19 (*Hind*II-*Sau*3AI) und G-pPLc-HFIF-67-8 (*Hind*II-*Sau*3AI), die von den entsprechenden mit den Eingangsnummern DSM 1851 - 1854 bezeichneten Mikroorganismen getragen werden,

b) DNA-Sequenzen, die mit einer der vorstehenden DNA-Insertionen hybridisieren,

und

c) DNA-Sequenzen, die auf der Basis des genetischen Codes gegenüber den in a) und b) definierten DNA-Insertionen und -Sequenzen degeneriert sind und die bei der Expression ein Polypeptid mit derselben Aminosäure-Sequenz codieren,

wobei die DNA-Sequenz in dem rekombinanten DNA-Molekül funktionell mit einer Expressions-Kontrollsequenz verbunden ist"

XI. Die Beschwerdeführerin brachte in ihren Schriftsätzen und in der mündlichen Verhandlung sinngemäß folgendes vor:

Priorität

Damit ein Prioritätsdokument ein gültiges Prioritätsrecht begründe, müsse es nacharbeitbar sein und alle wesentlichen Merkmale des beanspruchten Gegenstands offenbaren. Nach der Rechtsprechung des EPA (T 409/91, ABI. EPA 1994, 653; T 435/91, ABI. EPA 1995, 188) könne Nacharbeitbarkeit nur zuerkannt werden, wenn das beabsichtigte Ergebnis ohne unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich erzielt werden könne.

Das zweite Prioritätsdokument offenbare zwar formell die drei spezifischen Plasmide nach Anspruch 1 a) sowie die Varianten nach Anspruch 1 b) und c), sei jedoch nicht nacharbeitbar. Später habe sich gezeigt, daß eines dieser Plasmide nach Anspruch 1 a) kein Polypeptid mit der biologischen Aktivität von Beta-IFN herstelle (Entgegenhaltung 62), während die beiden anderen die Synthese von Fusionsproteinen steuerten, die zwangsläufig andere Eigenschaften hätten als reifes Beta-IFN. Die proteolytische Spaltung, die nötig wäre, um sie in reifes rekombinantes Interferon zu überführen, sei als Verfahrensschritt nicht erwähnt. Außerdem gehe aus der Entgegenhaltung 16 hervor, daß reifes rekombinantes Beta-IFN nicht dasselbe Molekulargewicht aufweise wie reifes natürliches Beta-IFN. Schließlich habe die Beschwerdeführerin eine eidesstattliche Versicherung

(Entgegenhaltung 132) vorgelegt, die ihres Erachtens beweise, daß keines der Plasmide die verlangten Eigenschaften besitze.

Es bedürfe eines unzumutbaren experimentellen Aufwands, wolle man die DNA-Varianten nach Anspruch 1 b) und c) isolieren und prüfen, ob sie Muteine mit den immunologischen oder biologischen Eigenschaften von Beta-IFN exprimierten. Auch sei keineswegs sicher, daß irgendeines der Muteine aktiv sei, da kein aktives natürliches Mutein von Beta-IFN bekannt sei. Die Entgegenhaltung 101 offenbare ein Mutein ohne Beta-IFN-Aktivität.

Im zweiten Prioritätsdokument sei die Herstellung von Beta-IFN nicht in der Menge und Qualität offenbart, die für eine pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 13 und 14 (Ansprüche 17 und 18 in der erteilten Fassung) nötig seien.

Da das zweite Prioritätsdokument nicht nacharbeitbar sei, könne es auch nicht zur Begründung gültiger Prioritätsrechte herangezogen werden.

Ausreichende Offenbarung

Der Gegenstand der Ansprüche 1, 13 und 14 sämtlicher Anträge sei in der Beschreibung des Streitpatents ebensowenig substantiiert wie im zweiten Prioritätsdokument. Damit seien die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ nicht erfüllt.

Neuheit

Die Entgegenhaltungen 1 und 2 offenbarten das Plasmid TpIF319-13, bei dem die Beta-IFN-cDNA an der EcorRI-Stelle von pBR322 inseriert worden sei. An dieser Stelle könne die cDNA vom Promotor P4 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werden. Die Beschwerdeführerin habe experimentell nachgewiesen, daß ein Lysat aus E. coli-Zellen, die dieses Plasmid enthielten, antiviral aktiv sei.

Das Verfahren, das zur Isolierung von TpIF319-13 führe, bewirke auch, daß die

cDNA in umgekehrter Orientierung an der EcoRI-Stelle eingefügt werde. In diesem Fall könne sie vom Promotor P1 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werden. Außerdem heiÙe es in der Entgegenhaltung 1, S. 11, Zeilen 10 bis 15, daÙ durch die Transformation von Beta-IFN-cDNA in andere Expressionsplasmide ein Wirt wie E.coli in die Lage versetzt werde, Beta-IFN herzustellen. Die Entgegenhaltungen 1 und 2 seien daher aufgrund von Artikel 54 (2) EPÜ für den Anspruch 1 neuheitsschädlich.

Neuheitsschädlich nach Artikel 54 (3) EPÜ sei auch die Entgegenhaltung 89. Sie offenbare ein Verfahren zur Isolierung von Beta-IFN mittels zweier alternativer Screening-Methoden für rekombinante Klone. Dieses Verfahren ermögliche zwangsläufig auch die Isolierung des Beta-IFN-cDNA exprimierenden Klons, da es mit einem analogen Verfahren bereits gelungen sei, aus 5 000 Transformanten 184 Alpha-IFN-cDNA exprimierende rekombinante Klone zu isolieren (Entgegenhaltung 3).

Auch der Gegenstand der Ansprüche 13 und 14 sei gegenüber den Entgegenhaltungen 66 und 77, die reines natürliches Beta-IFN offenbarten, nicht neu, da die beanspruchten rekombinantes Beta-IFN enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen nicht von solchen unterscheidbar seien, die reines natürliches Beta-IFN enthielten.

Erfinderische Tätigkeit

Nächstliegender Stand der Technik sei die Entgegenhaltung 2, die das Klonieren und die Nucleotid-Sequenz von Beta-IFN-cDNA offenbare.

Die zu lösende Aufgabe lasse sich dahingehend formulieren, daÙ Beta-IFN in nachweisbaren Mengen aus dieser DNA-Sequenz exprimiert werden solle.

Die Lösung, bei der ein Konstrukt hergestellt werde, in dem die Beta-IFN-cDNA an einen Promotor gebunden sei, der bekanntermaÙen in den gewählten Wirtszellen

aktiv sei, führe jedoch nur zur Herstellung sehr geringer Mengen von Beta-IFN.

In den Entgegenhaltungen 22 und 23 seien Expressionssysteme offenbart, die sich für die Expression von Beta-IFN eigneten, wie die nachveröffentlichten Entgegenhaltungen 21 und 14 zeigten. In der Entgegenhaltung 3 seien das Klonieren und die Expression von Alpha-IFN-cDNA beschrieben. Für einen Fachmann wäre es naheliegend gewesen, zur Lösung der obengenannten Aufgabe die Lehre der Entgegenhaltung 2 mit der einer der anderen Entgegenhaltungen zu kombinieren.

Die Erfolgsaussichten seien gut gewesen, da bereits bekannt gewesen sei, daß Beta-IFN-mRNA in heterologen Wirtszellen stabil sei, daß das Protein nicht vollständig glykosyliert zu werden brauche, um aktiv zu werden, und daß es sich nach der De- und Renaturierung richtig falte.

Die Eigenschaften von Beta-IFN unterschieden sich von denen vieler bereits in rekombinanter Form exprimierter eukaryontischer Proteine (Entgegenhaltung 19) nicht so sehr, als daß mit Schwierigkeiten zu rechnen gewesen wäre. Beta-IFN gleiche Alpha-IFN, was die Hydrophobizität und die Anzahl der darin enthaltenen Cys-Reste anbelange. Daß das seltene AUA-Codon für Ile in seiner Codiersequenz vorkomme, spiele keine Rolle, da andere Säugerproteine, die dasselbe Codon in ihrer Codiersequenz aufwiesen, bereits in rekombinanter Form exprimiert worden seien (Entgegenhaltung 2). Es sei nicht einzusehen, weshalb die Tatsache, daß am 5'-Ende des Gens zwei AUG-Codons nahe beieinanderlägen, die Expression beeinträchtigte sollte.

XII. Die Beschwerdegegnerin nahm dazu sinngemäß wie folgt Stellung:

Priorität; ausreichende Offenbarung

Das zweite Prioritätsdokument enthalte alle wesentlichen Merkmale zur Nacharbeitung der Erfindung, die anhand der darin gegebenen Anleitung ohne

unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich ausgeführt werden könne.

Alle im zweiten Prioritätsdokument offenbarten Plasmide wiesen eine biologische Beta-IFN-Aktivität auf, wie den Seiten 71 und 72 der Anmeldung zu entnehmen sei. In der Entgegnung 62 sei nicht die Rede davon, daß eines der beanspruchten Plasmide nicht biologisch aktiv sei, sondern vielmehr, daß unterschiedliche Ergebnisse erzielt würden. Die Versuchsbedingungen, unter denen die Beschwerdeführerin getestet habe, ob die Plasmide die Synthese von Polypeptiden mit Beta-IFN-Eigenschaften steuerten, seien zu verschieden von denen des Streitpatents, als daß damit bewiesen werden könnte, daß die Aktivität dieser Polypeptide nicht wiederholbar sei. Die Tatsache, daß das auf rekombinantem Wege hergestellte Beta-IFN aktiv sei, zeige deutlich, daß die proteolytische Spaltung spontan erfolge. Dieser Schritt brauche daher nicht eigens erwähnt zu werden. Für die Nacharbeitbarkeit sei es nicht wichtig, daß früher verschiedene Molekulargewichte erzielt worden seien, da das Molekulargewicht davon abhängen, welche Form des Beta-IFN für die Versuche herangezogen worden sei.

Das zweite Prioritätsdokument enthalte auf Seite 80 nützliche Hinweise darüber, wie die bereits bekannte Beta-IFN-DNA-Sequenz modifiziert werden könne, so daß für die Prüfung auf Beta-IFN-Aktivität eine recht einfache Versuchsanordnung genüge. Der Gegenstand des Anspruchs 1 b) und c) sei also ohne weiteres erhältlich. Das EPA gewähre üblicherweise Ansprüche, die auf die Hybridisierung von DNA-Sequenzen zu einer bekannten DNA-Sequenz gerichtet seien.

Für die Ansprüche 13 und 14 sämtlicher Anträge gälten ebenfalls die Prioritätsrechte aus dem zweiten Prioritätsdokument, weil daraus eindeutig hervorgehe, daß das Beta-IFN aus den offenbarten Plasmiden synthetisiert worden sei; ausgehend davon sei es möglich, eine pharmazeutisch geeignete Zusammensetzung zu formulieren.

Infolgedessen ermögliche das zweite Prioritätsdokument die Ausführung der Erfindung. Dies gelte auch für die Beschreibung des Streitpatents, die denselben

Offenbarungsgehalt aufweise wie das zweite Prioritätsdokument.

Neuheit

Weder die Entgegenhaltung 1 noch die Entgegenhaltung 2 hätte zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung die Feinmolekularstruktur des angeblich neuheitsschädlichen Plasmids (TpIF319-13) auch nur implizit offenbart, da die Promotoren P1 und P4 noch nicht identifiziert gewesen seien. Bei TpIF319-13 sei die Beta-IFN-cDNA in der falschen Orientierung eingebaut und könne daher nicht von P1 aus transkribiert werden. Außerdem würden die von P4 initiierten mRNA-Transkripte die EcoRI-Stelle keinesfalls erreichen, da sie etwa 200 Nucleotide nach P4 bzw. im **bla**-Gen stoppten. Daher könnten die Plasmide Beta-IFN nicht exprimieren und fielen somit nicht unter den beanspruchten Bereich. Die Beschwerdegegnerin habe Aktivitätstests zu TpIF319-13 durchgeführt, die negativ ausgefallen seien (Entgegenhaltung 122).

Für die Behauptung, die Entgegenhaltung 1, Seite 11, Zeilen 10 bis 15 sei für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich, müsse man diese Druckschrift mit irgendeiner anderen kombinieren, in der Expressionsplasmide offenbart seien. Eine solche Kombination komme einer Mosaikarbeit gleich, die bei der Beurteilung der Neuheit eindeutig nicht zulässig sei.

Der Fachmann, der das Verfahren nach der Entgegenhaltung 89 durchführe, gelange nicht zwangsläufig zu Plasmiden, die unter den beanspruchten Bereich fielen, weil er 800 000 Klone systematisch durchtesten müßte, um mit 99%iger Wahrscheinlichkeit einen positiven Klon zu erhalten - ein unmögliches Unterfangen. Das Verfahren nach der Entgegenhaltung 3, mit dem aus 5 000 Klonen 184 positive isoliert worden seien, enthalte einen ganz wesentlichen Schritt, der in dem Verfahren nach der Entgegenhaltung 89 fehle.

Weder die Entgegenhaltung 77 noch die Entgegenhaltung 66 offenbare natürliches Beta-IFN in Reinform und könne daher für den Gegenstand der Ansprüche 13 und

14 neuheitsschädlich sein.

Erfinderische Tätigkeit

Die Entgegenhaltung 2 stelle den nächstliegenden Stand der Technik dar. Die technische Aufgabe bestehe darin, ein Polypeptid mit der immunologischen oder biologischen Aktivität von Beta-IFN mittels Rekombinationstechnik herzustellen.

Das Argument, jede Kombination der Entgegenhaltung 2 (Beta-IFN-cDNA-Sequenz) mit der Entgegenhaltung 22 oder 23 (verfügbare Expressionssysteme) mache die Erfindung naheliegend, weil jede dieser Kombinationen nach dem Prioritätstag erfolgreich zur Expression von Beta-IFN verwendet worden sei, sei nicht stichhaltig, weil keiner der Vektoren nach der Entgegenhaltung 22 oder 23 je in Konstrukten eingesetzt worden sei, die zur Beta-IFN-Expression führten. Die Verfasser der Entgegenhaltungen 22 und 23 hätten andere Expressionssysteme verwendet, als sie ihrerseits rekombinantes Beta-IFN exprimierten (Entgegenhaltungen 21 und 14).

Ebensowenig spreche die Kombination der Entgegenhaltung 2 mit der Entgegenhaltung 3, die die Expression von Alpha-Interferon offenbare, gegen eine erfinderische Tätigkeit, da sich Alpha- und Beta-IFN in ihrer Struktur und ihren Eigenschaften stark voneinander unterschieden.

Die Gewinnung von aktivem Beta-IFN aus den rekombinanten Wirten sei wegen der Eigenschaften von Beta-IFN wenig erfolgversprechend. Beta-IFN habe erkennbar eine höhere Hydrophobizität als Alpha-IFN (Entgegenhaltung 81), so daß sich die Frage stelle, ob es nicht an den Zellmembranen haften bleibe und dadurch die Wirtszelle töte oder sich dem Nachweis entziehe. Es enthalte drei Cystein-Reste, so daß zu befürchten gewesen wäre, daß sich unter den im Cytoplasma vorliegenden Reduktionsbedingungen und in Abwesenheit einer Glykosylierung (intra- oder extramolekulär) die falschen Disulfidbrücken bilden könnten. Die Codiersequenz von Beta-IFN enthalte ein unübliches Codon für Ile, dessen Auswirkung auf die Translation nicht vorhersehbar gewesen sei. Daß am 5'-Ende der Codiersequenz

zwei ATGs nahe beieinanderlägen, hätte die Translation unter Umständen ebenfalls stören können.

Aus allen diesen Gründen müsse auf erfinderische Tätigkeit erkannt werden.

XIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 0 041 313.

XIV. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage der folgenden Anträge:

a) Hauptantrag: Ansprüche 1 bis 14, eingereicht am 10. März 1997

b) Hilfsantrag: Ansprüche 1 bis 14 für alle benannten Vertragsstaaten außer AT, Ansprüche 1 bis 11 für AT, eingereicht in der mündlichen Verhandlung als zweiter Hilfsantrag

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

Hauptantrag

2. Der Hauptantrag unterscheidet sich vom Anspruchssatz in der erteilten Fassung dadurch, daß die Ansprüche 2, 3, 7 und 10 gestrichen wurden. In Anspruch 1 sind die hinterlegten Mikroorganismen - wie in der ursprünglich eingereichten Anmeldung, Seite 94 - mit den Eingangsnummern 1851 - 1854 bezeichnet. Keine dieser Änderungen führt zu einer Erweiterung des Gegenstands und des Schutzbereichs. Die Erfordernisse des Artikels 123 (2) und (3) EPÜ sind damit erfüllt.

3. Durch die Änderungen wird der Anspruch 1 nicht unklar (Art. 84 EPÜ).

Priorität; Artikel 87 bis 89 EPÜ

4. Die Beteiligten waren sich darin einig, daß das erste Prioritätsdokument den Gegenstand der Ansprüche 1, 13 und 14 nicht offenbart. Zu klären bleibt, ob die zweite Priorität wirksam in Anspruch genommen werden kann.

5. Zu klären ist ferner die Frage, ob die Erfordernisse des Artikels 87 EPÜ, wonach in der Prioritätsunterlage und in der europäischen Patentanmeldung dieselbe Erfindung beansprucht werden muß, insoweit erfüllt sind, als die prioritätsbegründende Anmeldung die Erfindung so hinreichend offenbart, daß sie ausgeführt werden kann (s. T 296/93, ABI. EPA 1995, 627).

6. Das zweite Prioritätsdokument offenbart auf den Seiten 55 bis 60, wie die drei speziellen Plasmide nach Anspruch 1 a) , die ebenfalls durch ihre Hinterlegungsnummern bezeichnet sind (S. 81), zu konstruieren sind. Die Ausführungsbeispiele zeigen, daß mit ihnen Polypeptide mit der immunologischen oder biologischen Wirkung von Beta-IFN hergestellt werden können. Die (gutachtlich zu wertende) Entgegenhaltung 62 (S. 195) bestätigt diese Ergebnisse, obwohl mit einem der Plasmide das Protein nur in Spurenmengen synthetisiert wird.

7. Die Beschwerdeführerin reichte auch eine eidesstattliche Versicherung ein, aus der hervorgeht, daß die drei Plasmide auf ihre Eigenschaften getestet wurden (Entgegenhaltung 132). Es wurde festgestellt, daß mit zweien davon Polypeptide mit den immunologischen Eigenschaften von Beta-IFN synthetisiert werden konnten. Mit einem davon wurde ein Polypeptid mit einer biologischen Beta-IFN-Aktivität produziert, die allerdings geringfügig war. Von dem in der Entgegenhaltung 62 als schlechter Produzent bezeichneten Plasmid wurde überhaupt kein Beta-IFN exprimiert. Die Kammer hält fest, daß die in der Entgegenhaltung 132 zum Extrahieren und Testen der Beta-IFN-Polypeptide verwendeten Verfahren (Schritte B und C) in vieler Hinsicht von den im zweiten Prioritätsdokument beschriebenen abweichen. Daher läßt sich aus den einigermaßen negativen Ergebnissen der Entgegenhaltung 132 nicht herleiten, daß das zweite

Prioritätsdokument den Gegenstand des Anspruchs 1 a) nicht so hinreichend offenbart, daß er ausgeführt werden kann.

8. Es wurde auch das Argument vorgebracht, daß das Isolieren und Testen der DNA-Varianten nach Anspruch 1 b) und c) ausgehend von den Lehren des zweiten Prioritätsdokuments einen unzumutbaren experimentellen Aufwand erfordere. Die Kammer bemerkt dazu jedoch, daß die Beta-IFN-cDNA-Sequenz aus der Entgegenhaltung 2 bekannt war. Die chemische DNA-Synthese oder eine punktgerichtete Mutagenese war dem Stand der Technik (Entgegenhaltung 9 bzw. 29) zu entnehmen. Die immunologischen und biologischen Untersuchungen von Beta-IFN wurden routinemäßig durchgeführt (Entgegenhaltungen 7 und 63). Nach Ansicht der Kammer wäre es also - wenn auch mit einigem Arbeitsaufwand - durchaus möglich gewesen, die DNA-Varianten nach Anspruch 1 b) und c) zu isolieren.

9. Die von der Beschwerdeführerin geäußerten Bedenken, daß der Fachmann es für unmöglich gehalten hätte, aktive Beta-IFN-Proteinvarianten zu isolieren, weil man diese natürlichen Varianten noch nie erhalten habe, erscheinen der Kammer wenig stichhaltig, da sich der Anspruch 1 b) und c) nicht auf Proteinvarianten von Beta-IFN, sondern auf DNA-Varianten von Beta-IFN-cDNA bezieht. Jede cDNA-Variante, die sich von der cDNA nach Anspruch 1 a) durch eine Abweichung unterscheidet, die keine Veränderung der Proteinsequenz induziert, wird zwangsläufig zu einem aktiven Protein führen.

10. Die Ansprüche 13 und 14 sind auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die rekombinantes Beta-IFN enthalten. Sollten hierfür größere Mengen an reinerem Beta-IFN benötigt werden, als im Ausführungsbeispiel C der zweiten prioritätsbegründenden Anmeldung erzielt wurden, so enthält die Beschreibung dieser Anmeldung auf den Seiten 77 bis 80 Informationen darüber, wie reines Interferon in großen Mengen hergestellt werden kann. Die Kammer geht davon aus, daß dies anhand dieser Informationen möglich wäre.

11. Die Kammer stellt abschließend fest, daß der Gegenstand der Ansprüche des Hauptantrags anhand der Lehre des zweiten Prioritätsdokuments ausgeführt werden kann. Infolgedessen muß die Priorität vom 6. Juni 1980 zuerkannt werden.

Ausreichende Offenbarung, Artikel 83 EPÜ

12. Die Beschreibung des Streitpatents weist hinsichtlich des Gegenstands der Ansprüche des Hauptantrags denselben Offenbarungsgehalt auf wie die zweite prioritätsbegründende Anmeldung. Sie ist daher aus denselben Gründen nacharbeitbar, die im Zusammenhang mit diesem Prioritätsdokument unter Nummer 4 bis 10 dargelegt worden sind.

Neuheit, Artikel 54 EPÜ

13. Die Entgegenhaltungen 1 und 2 offenbaren beide ein Plasmid TplF319-13, bei dem die Beta-IFN-cDNA an der EcoRI-Stelle von pBR322 liegt und so ausgerichtet ist, daß sie theoretisch vom Promotor P4 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werden könnte, und das für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich sein könnte, wenn sich diese theoretische Annahme in der Praxis bewahrheitet.

14. In der mündlichen Verhandlung vor der ersten Instanz legte die Beschwerdeführerin Versuchsergebnisse vor, die belegen sollten, daß die biologische Beta-IFN-Aktivität von den mit TplF319-13 transformierten Wirtszellen erzielt werden könne. Nach Auffassung der Einspruchsabteilung belegten diese Versuche nicht schlüssig, daß die festgestellte antivirale Aktivität zweifelsfrei Beta-IFN zuzuschreiben sei. Auch die Kammer kann diesen Daten keine Bedeutung beimessen, da gemäß Abbildung 1 dieser Versuche der Schutz der Säugerzellen vor dem Virus bei Verdünnungen der bakteriellen Extrakte von TplF319-13 im Verhältnis von weniger als 1 : 4 eintritt, während nach Absatz 3 der Versuchsergebnisse das Wachstum der Säugerzellen gerade bei diesen Verdünnungen am stärksten gehemmt wird.

15. Außerdem wird in der (gutachtlich zu wertenden) Entgegnung 17 offenbart, daß bei P4 initiierte Transkripte meist 104 Basenpaare lang sind. Nur wenige mRNA-Moleküle sind länger; die Transkription stoppt jedoch im **bla**-Gen vor der EcoRI-Stelle. Es ist daher eher unwahrscheinlich, daß Beta-IFN-cDNA jemals von P4 aus transkribiert wird.

16. Die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Daten machen nicht glaubhaft, daß das Plasmid die Synthese von Beta-IFN steuert und sich damit anders verhält, als aufgrund seiner Molekularstruktur theoretisch zu erwarten wäre (Entgegnung 17).

17. Es wurde ferner vorgebracht, daß die allgemeine Lehre aus den Entgegnungen 1 und 2 über das Klonieren von Beta-IFN-cDNA an der EcoRI-Stelle von pBR322 für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich sei, da man zwangsläufig einige rekombinante Klone erhalte, bei denen die Beta-IFN-cDNA so ausgerichtet sei, daß sie vom Promotor P1 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werde. Die Kammer könnte sich der Auffassung anschließen, daß statistisch gesehen jeder zweite Beta-IFN-cDNA-Klon die Beta-IFN-DNA-Insertion in einer Richtung enthält, die ihre Transkription vom Promotor P1 aus ermöglicht. Es fehlt jedoch der Nachweis für das Vorliegen eines solchen Klons. Nachdem in der Entgegnung 1 (S. 11) empfohlen wird, zur Synthese von Beta-IFN die Beta-IFN-cDNA von pBR322 auf einen Expressionsvektor zu übertragen, ist die Kammer nicht davon überzeugt, daß die allgemeine Lehre aus den Entgegnungen 1 und 2 einen eindeutigen Beweis für das Vorliegen eines rekombinanten Plasmids erbringt, das Beta-IFN vom Promotor P1 des pBR322 aus exprimiert.

18. Dementsprechend und in Anlehnung an die Rechtsprechung des EPA (s. T 612/92 vom 28. Februar 1996), wonach die Lehre eines Dokuments des Stands der Technik eindeutig sein muß, damit sie bei der Beurteilung der Neuheit berücksichtigt werden kann, vertritt die Kammer die Auffassung, daß weder die Entgegnung 1 noch die Entgegnung 2 für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich ist.

19. Auch die Entgegenhaltung 89 wurde in bezug auf den Gegenstand des Anspruchs 1 als neuheitsschädlich im Sinne des Artikels 54 (3) EPÜ angezogen. Sie offenbart ein Verfahren zur Isolierung und zum Screenen rekombinanter Plasmide, die Beta-IFN-cDNA oder Teile davon exprimieren, liefert jedoch keine Beweise dafür, daß dieses Verfahren jemals durchgeführt worden ist. Die Patentbeschreibung liest sich eher wie ein allgemeines Rezept für das Klonieren einer beliebigen cDNA. Damit die potentiellen rekombinanten cDNA-Klone mittels Screening ermittelt werden können, müssen sie einzeln auf biologische Aktivität getestet werden. Da es keinen Verfahrensschritt zur Anreicherung von Beta-IFN-mRNA vor der cDNA-Klonierung gibt und auch spezielle Mittel fehlen, um cDNA-Moleküle in voller Länge zu selektionieren und eine antivirale Aktivität der bakteriellen Extrakte auszuschließen, muß davon ausgegangen werden, daß dieses Verfahren undurchführbar ist. Die Kammer gelangt deshalb zu dem Schluß, daß das Verfahren nach der Entgegenhaltung 89 nicht ausführbar und daher für die Neuheit nicht relevant ist.

20. Die Neuheit der Ansprüche 13 und 14 wurde ebenfalls unter Berufung auf die Entgegenhaltungen 66 und 77 angezweifelt, in denen reines Beta-IFN offenbart wird. In keiner dieser Druckschriften geht es jedoch um pharmazeutische Zubereitungen von Beta-IFN. Auch enthalten sie keinerlei Hinweise darauf, wie ausreichende Mengen des Proteins für diese Zubereitungen hergestellt werden können. Die Verfasser der Entgegenhaltung 66 äußern auf Seite 706 die Befürchtung, daß das von ihnen isolierte Beta-IFN nicht ganz rein sei. Die Entgegenhaltungen 66 und 77 sind daher nicht neuheitsschädlich.

21. Aus all dem folgt, daß den Ansprüchen des Hauptantrags Neuheit zuzuerkennen ist.

Erfinderische Tätigkeit

22. Nächstliegender Stand der Technik ist die Entgegenhaltung 2, in der sowohl das Klonieren von Beta-IFN-cDNA als auch deren Sequenz offenbart ist.

23. Ausgehend von diesem Stand der Technik geht es bei der zu lösenden technischen Aufgabe objektiv um die rekombinante Herstellung eines Polypeptids, das die immunologische oder biologische Aktivität von humanem Beta-IFN aufweist.

24. Da nach dem Stand der Technik eindeutig ein Bedarf an Beta-IFN vorlag und die rekombinante DNA-Technik im allgemeinen als der Weg zur Herstellung eines bisher seltenen Proteins (Entgegenhaltung 7) angesehen wurde, ist die Formulierung der Aufgabe naheliegend.

25. Als Lösung wird in Anspruch 1 a) die Konstruktion rekombinanter Plasmide angeboten, bei denen die Beta-IFN-cDNA stromabwärts von einem Promotor so eingefügt wird, daß sie von diesem Promotor austranskribiert und in eine aktive Form translatiert würde.

26. In Teil C der Beschreibung des Streitpatents wird dargelegt, daß die drei speziellen Plasmide nach Anspruch 1a) die Synthese von anspruchsgemäßen Polypeptiden steuern, wenn auch nur in kleinen Mengen, wobei anzumerken ist, daß "rekombinante Herstellung" nicht gleichbedeutend ist mit einer Produktion im Großmaßstab. Die Kammer sieht daher die obengenannte Aufgabe als gelöst an.

27. Die rekombinante Expression von Genen aus höheren Eukaryonten war zum Prioritätszeitpunkt bereits gelungen. Es waren rekombinante Expressionsvektoren konstruiert worden, um Proinsulin, humanes Wachstumshormon und Ovalbumin im fusionierten Zustand ausgehend vom p_{amp^-} , p_{trp^-} bzw. p_{gal^-} -Promotor aus herzustellen (Entgegenhaltungen 10, 12 bzw. 34). Ebenso waren das humane Wachstumshormon und SV40-t-Antigen-Codiersequenzen mit dem p_{lac} -Promotor so verbunden worden, daß beide Proteine im unfusionierten Zustand hergestellt werden konnten (Entgegenhaltungen 22 und 23). Nach Ansicht der Kammer deuten all diese Ergebnisse darauf hin, daß es prima facie als durchaus möglich angesehen wurde, die Beta-IFN-Codiersequenz stromabwärts von einem Promotor so einzufügen, daß sie von ihrem Promotor aus transkribiert und anschließend in eine aktive Form translatiert wird.

28. Die Einspruchsabteilung gelangte zur gegenteiligen Auffassung und begründete dies damit, daß zwei Teams, denen kurz nach der Beschwerdegegnerin die Expression von Beta-IFN-cDNA gelungen sei, nicht mit den ohne weiteres verfügbaren Vektoren (Entgegenhaltungen 14 und 21), sondern mit Vektorsystemen gearbeitet hätten, die nach dem Prioritätstag des Patents bekanntgemacht worden (Entgegenhaltung 53) bzw. der Öffentlichkeit nicht zugänglich gewesen seien (Entgegenhaltung 21).

29. Die Vektorsysteme nach den Entgegenhaltungen 53 und 21 wurden entwickelt, um die Translation der fremden Codiersequenz im unfusionierten Zustand im Leseraster zu gewährleisten. Dies erleichtert dem Fachmann die Arbeit. Nach Auffassung der Kammer verwendeten die Verfasser der Entgegenhaltungen 14 und 21 völlig zu Recht diese neueren und effizienteren Werkzeuge, um zu dem angestrebten Ziel zu gelangen. Das bedeutet jedoch nicht, daß der Fachmann, dem die mit der Leseraster-Translation verbundenen Schwierigkeiten zum Prioritätszeitpunkt bekannt waren, die früher schon bekannten Vektoren in jedem Fall außer acht gelassen hätte. In der Entgegenhaltung 12 (S. 605, Spalte 3, Absatz 2) wurde diese Problematik bereits gewürdigt; als analoge Lösung wird dort das p_{trp} -Expressionssystem und in der Entgegenhaltung 53 - in allgemeinerer Form - das p_{lac} -Promotorsystem vorgeschlagen.

30. Die Kammer kommt daher zu dem Schluß, daß die Konstruktion des Beta-IFN-Expressionsvektors an sich anhand der im Stand der Technik als brauchbar bekannten Promotorsysteme dem Durchschnittsfachmann allenfalls Routinearbeit abverlangen dürfte. Es bleibt deshalb zu klären, ob der Fachmann aufgrund der bekannten Eigenschaften von humanem Beta-IFN zu Recht erwartet hätte, daß die Beta-IFN-cDNA als aktives Protein im rekombinanten Wirt exprimiert wird (s. Nr. XII "Erfinderische Tätigkeit", Absatz 4).

31. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, daß "Hoffnung auf Erfolg" nicht mit "guten Erfolgsaussichten" gleichgesetzt werden darf (s. T 296/93, ABI. EPA 1995, 627). Nach Ansicht der Kammer bringt ersteres lediglich einen Wunsch zum

Ausdruck, während letzteres eine wissenschaftliche Auswertung der vorhandenen Fakten voraussetzt. Im Fall einer Genexpression müßten zu diesem Zweck die Eigenschaften der "Expressionspartner" (des zu exprimierenden Gens und seines Proteinprodukts einerseits und des rekombinanten Wirts andererseits) miteinander verglichen werden.

32. Weist einer von beiden Eigenschaften auf, die nach dem allgemeinen Fachwissen am Prioritätstag als für ihr Verhältnis zueinander ungünstig galten, so kann zu Recht daraus gefolgert werden, daß der Fachmann keine guten Erfolgsaussichten hatte.

33. Häufig ist jedoch ein sinnvoller Vergleich einfach deshalb nicht möglich, weil über beide Partner zu wenig bekannt ist. In diesem Fall ist die Beurteilung anhand des Stands der Technik vorzunehmen, was der Fachmann zum Prioritätszeitpunkt getan hätte.

34. Kreativität ist vom Durchschnittsfachmann nicht zu erwarten (s. T 500/91 vom 22. September 1992). Erwartet werden darf jedoch, daß er sich so verhält, wie Fachleute dies immer tun, und davon ausgeht, daß eine Vermutung oder Hypothese bezüglich eines etwaigen Hindernisses, das der erfolgreichen Durchführung eines Vorhabens im Weg steht, durch Fakten begründet sein muß. Fehlen Beweise dafür, daß ein bestimmtes Merkmal der Ausführung einer Erfindung entgegensteht, so kann nach Auffassung der Kammer daraus weder gefolgert werden, daß man nicht zu der Erfindung gelangen konnte, noch, daß man es konnte.

35. Die Beschwerdgegnerin hat darauf hingewiesen, daß einige Eigenschaften von Beta-IFN und Beta-IFN-cDNA bei der Expression zu Schwierigkeiten führen könnten: die starke Hydrophobizität von Beta-IFN, die ungerade Anzahl von Cysteinresten in seiner Aminosäuresequenz, die beiden nah beieinanderliegenden ATGs am 5'-Ende der Beta-IFN-cDNA, die Gegenwart des seltenen AUA-Codons für Ile. Alle diese Eigenschaften werden nachstehend einzeln untersucht.

36. Der am Prioritätstag vorliegende Stand der Technik zur Hydrophobizität von Beta-IFN spiegelt sich in den Entgegenhaltungen 81 und 82 wider. In beiden Druckschriften wird die Fähigkeit von Beta-IFN untersucht, sich an spezielle Liganden in Säulen zu binden, und daraus gefolgert, daß Beta-IFN aufgrund einer hydrophoben Wechselwirkung an die Säulen bindet. In der Entgegenhaltung 81 wird darauf hingewiesen, daß Beta-IFN erkennbar eine "viel ausgeprägtere Hydrophobizität" aufweist als Alpha-IFN.

37. Die Beschwerdegegnerin schließt aus diesen Lehren, daß man von Beta-IFN erwarten würde, daß es an die Zellmembranen anbindet und deshalb toxisch für die Zellen oder nicht nachweisbar wäre.

38. Die Akte enthält nichts, was darauf hindeutet, inwieweit von einem hydrophoben Protein erwartet würde, daß es sich an die Zellmembranen anheftet oder daß dieses Phänomen - sofern es überhaupt auftritt - für die Zelle tödlich wäre. Den Zelltod mit der Hydrophobizität in Verbindung zu bringen, käme demnach einer unbegründeten Vermutung gleich, die für die Beurteilung "guter Erfolgsaussichten" nicht herangezogen werden kann (s. Nr. 34). Was die fehlende Nachweisbarkeit anbelangt, so liefert die Entgegenhaltung 82 die Lösung zu diesem Problem; darin wird offenbart, daß das aktive Beta-IFN mit Hilfe von Ethylenglykol aus einer hydrophoben Verbindung gewonnen werden kann. Die Kammer zieht daraus den Schluß, daß die Hydrophobizität von Beta-IFN zwar bekannt war, aber vom Fachmann nicht als ernsthaftes Hindernis für seine Expression in einem rekombinanten Wirt betrachtet worden wäre.

39. Zum Prioritätszeitpunkt war bekannt, daß Beta-IFN eine ungerade Anzahl von Cys-Resten (3) in seiner Aminosäuresequenz enthält. Betrachtet man den am Prioritätstag gegebenen Stand der Technik zu Proteinen mit S-S-Brücken, so wird deutlich, daß E.coli-Proteine bekannt waren, deren Tertiärstruktur S-S-Brücken aufweist. Säugerzellen mit S-S-Brücken (Entgegenhaltungen 34 und 41) waren in transformierten E.coli-Zellen exprimiert worden (Entgegenhaltungen 34 und 10). Rekombinantes humanes Alpha-Interferon (Entgegenhaltung 3) und

Rattenwachstumshormon (Entgegenhaltung 12), die beide eine ungerade Anzahl von Cysteinresten (5) enthalten, waren in aktiver Form gewonnen worden.

Dementsprechend hätte der mit dem Stand der Technik vertraute Fachmann nicht damit gerechnet, daß sich bei einer ungeraden Anzahl von Cysteinresten in E.coli S-S-Brücken ausbilden würden und daß ihr Vorhandensein die Aussicht auf eine erfolgreiche Expression von aktivem Beta-IFN in diesen Zellen schmälern würde.

40. Was nun die Prä-beta-IFN-cDNA-Sequenz anbelangt, so zeigt sich, daß sie an ihrem 5'-Ende zwei - zwanzig Codons voneinander entfernte - ATGs enthält, von denen eines die Translation initiiert. Es wurde das Argument vorgebracht, daß der Fachmann am Prioritätstag nicht gewußt habe, welche Wirkung das benachbarte interne AUG-Codon bei der Expression auf die mRNA hätte. Für die Kammer bedeutet dies, daß bisher keine nachteiligen Wirkungen mit der Gegenwart dieses Codons an dieser Position verbunden worden sind. Dies entspricht der Feststellung unter Nummer 34, daß eine unbegründete Vermutung nicht zur Beurteilung guter Erfolgsaussichten herangezogen werden kann.

41. Ferner wurde vorgebracht, daß die Gegenwart des seltenen Codons für Ile in der Beta-IFN-cDNA-Sequenz als potentiell Hindernis für eine Translation der Beta-IFN-mRNA angesehen worden wäre, da bekannt gewesen sei, daß die Gegenwart seltener Codons die Proteinsynthese beeinträchtigt. Eine Reihe von Druckschriften, die vor dem Prioritätstag veröffentlicht wurden, offenbaren die rekombinante Expression von Proteinen in E.coli, die von Genen mit seltenen Codons codiert wurden. So war insbesondere humanes Wachstumshormon exprimiert worden, obwohl seine DNA das AUA-Codon für Ile enthält (Entgegenhaltung 12). Auch hier ist die Kammer der Ansicht, daß der Fachmann nicht befürchtet hätte, daß dieses Merkmal die Translation von Beta-IFN-cDNA so nachhaltig stört, daß die Expression verhindert wird.

42. Schließlich trug die Beschwerdegegnerin vor, daß die Summe all dieser von ihr angeführten "Bedenken" den Fachmann davon abgehalten hätte, die Expression von Beta-IFN in Angriff zu nehmen. Unter den Nummern 36 bis 41 hat die Kammer

dargelegt, daß diese "Bedenken" allesamt nicht wissenschaftlich fundiert sind. Da die Summe von keinen "Bedenken" auch nicht mehr ergibt als keine "Bedenken", greift dieses Argument nicht.

43. Alles in allem hält die Kammer die Behauptung der Beschwerdegegnerin nicht für überzeugend, daß die bekannten Merkmale von Beta-IFN zwangsläufig als unüberwindliches Hindernis für seine Expression in rekombinanter Form angesehen worden wären, auch wenn im Stand der Technik nichts darauf hindeute, daß derartige Merkmale möglicherweise die Expression erschwerten. Nach Ansicht der Kammer würde der Fachmann das Wissen über die Eigenschaften von Beta-IFN vielmehr als einen Vorteil werten, der es ihm ermöglicht, im Licht des Stands der Technik leichter zu erkennen, welche Probleme diese Eigenschaften überhaupt hervorrufen können und welche Lösungen hierfür bereitstehen. Dabei würde der Fachmann zu der Schlußfolgerung gelangen, daß die Eigenschaften von Beta-IFN nicht so geartet sind, daß sie seiner Expression im Wege stünden.

44. Aufgrund der obigen Feststellungen (s. Nr. 27 bis 41) wird der Hauptantrag wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen.

Hilfsantrag

45. In dem von der Beschwerdegegnerin in der mündlichen Verhandlung weiterverfolgten Hilfsantrag (zweiter Hilfsantrag) wurde das Polypeptid nach den Ansprüchen 1 und 8 bis 12 auf eines der Polypeptide beschränkt, das bereits in den Ansprüchen 1 und 12 bis 16 in der erteilten Fassung beansprucht worden war (d. h. das Polypeptid mit der biologischen Aktivität von humanem Beta-IFN). Somit sind diese Ansprüche aufgrund der Artikel 123 (2) und (3) sowie 84 EPÜ nicht zu beanstanden.

46. Durch den Verzicht auf einen Anspruch auf ein Molekül mit der Immunogenität von Beta-IFN ist die Beschwerdegegnerin möglicherweise dem potentiellen Einwand zuvorgekommen, daß es keiner erfinderischen Tätigkeit bedurft hätte,

Proteinfragmente herzustellen, die noch einige der immunogenen Determinanten aufweisen, die für das Beta-IFN-Gesamtmolekül charakteristisch sind. Doch gelten auch hier die Überlegungen, die die Kammer zur erfinderischen Tätigkeit des Anspruchs 1 des Hauptantrags (s. Nr. 27 bis 44) angestellt hat, und zwar unabhängig davon, ob das rekombinante Molekül durch seine immunogenen Eigenschaften oder seine biologische Aktivität gekennzeichnet ist. Somit gelangt die Kammer auch hier zu demselben Ergebnis wie unter Nummer 43, nämlich daß der Gegenstand des Anspruchs 1 des Hilfsantrags die Anforderungen des Artikels 56 EPÜ nicht erfüllt.

47. Der Hilfsantrag wird daher wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

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