

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) Veröffentlichung im ABl.
(B) An Vorsitzende und Mitglieder
(C) An Vorsitzende

E N T S C H E I D U N G
vom 12. Januar 1999

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0070/95 - 3.3.4

Anmeldenummer: 85110239.2

Veröffentlichungsnummer: 0173177

IPC: C12N 15/85

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:
Enhancer für eukaryotische Expressionssysteme

Patentinhaber:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

Einsprechender:
Celltech Limited

Stichwort:
Enhancer/HOECHST

Relevante Rechtsnormen:
EPÜ Art. 54, 56, 123(2)

Schlagwort:
"Erfinderische Tätigkeit - nein" (Hauptantrag)
"Unzulässige Anspruchsänderung - ja" (Hilfsantrag)

Zitierte Entscheidungen:
T 0254/86, T 0606/89

Orientierungssatz:
-



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 0070/95 - 3.3.4

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4
vom 12. Januar 1999

Beschwerdeführer: Celltech Limited
(Einsprechender) 216-222 Bath Road
Slough
GB-Berkshire SL1 4EN (GB)

Vertreter: Mercer, Christopher Paul
Carpmaels & Ransford
43, Bloomsbury Square
GB-London WC1A 2RA (GB)

Beschwerdegegner: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
(Patentinhaber) Brünigstraße 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

Vertreter: Bösl, Raphael, Dr. rer. nat., Dipl.-Chem.
Patent- und Rechtsanwälte
Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg,
Geissler, Isenbruck
Galileiplatz 1
D-81679 München (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am 5. Dezember 1994
zur Post gegeben wurde und mit der der Einspruch
gegen das europäische Patent Nr. 0 173 177
aufgrund des Artikels 102 (2) EPÜ zurückgewiesen
worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. M. Kinkeldey
Mitglieder: F. L. Davison-Brunel
S. C. Perryman

Sachverhalt und Anträge

- I. Das europäische Patent Nr. 0 173 177 mit der Bezeichnung "Enhancer für eukaryotische Expressionssysteme" wurde auf der Grundlage der europäischen Patentanmeldung Nr. 85 110 239.2 mit 6 Ansprüchen für die Vertragsstaaten BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE und mit 8 Ansprüchen für den Vertragsstaat AT erteilt.

Die erteilten Ansprüche 1, 3 und 6 für alle genannten Vertragsstaaten außer AT lauteten wie folgt:

"1. DNA-Fragment mit Enhancer-Aktivität für eukaryotische Expressionssysteme, dadurch gekennzeichnet, daß sich das DNA-Fragment von der PstI-Schnittstelle, welche stromaufwärts vom Transkriptionsstartpunkt des PstI-m-Fragments des Human-Cytomegalievirus (HCMV) liegt, bis zur Position -118 des genannten Fragments erstreckt, oder Enhancer-aktive Teile oder Mutanten davon."

"3. Verfahren zur Verbesserung eukaryotischer Expressionssysteme, dadurch gekennzeichnet, daß oberhalb oder unterhalb des Strukturgens bzw. der Regulationsregion ein DNA-Fragment nach Anspruch 1 oder 2 eingebaut wird."

"6. Verwendung eines DNA-Fragments nach Anspruch 1 oder 2 zur Verbesserung eukaryotischer Expressionssysteme, dadurch gekennzeichnet, daß das DNA-Fragment oberhalb oder unterhalb des Strukturgens bzw. der Regulationsregion eingebaut wird."

Der abhängige Anspruch 2 betraf weitere kleinere spezielle Fragmente mit Enhancer-Aktivität. Die abhängigen Ansprüche 4 und 5 bezogen sich auf weitere Merkmale des Verfahrens gemäß Anspruch 3.

Für den Vertragsstaat AT wurde das Patent mit entsprechenden Verfahrensansprüchen erteilt.

II. Es wurde ein Einspruch eingelegt, mit dem der Widerruf des Patents unter Berufung auf Artikel 100 a) EPÜ (mangelnde Neuheit und erfinderische Tätigkeit) und Artikel 100 b) EPÜ (unzureichende Offenbarung) beantragt wurde.

III. Gestützt wurde der Einspruch u. a. auf die folgenden Druckschriften:

(2): Stinski, M. F., et al., J. of Virology, Vol. 46, Nr. 1, 1983, Seiten 1 bis 14

(3): Stenberg, R. M., et al., J. of Virology, Vol. 49, Nr. 1, 1984, Seiten 190 bis 199

(4): Thomsen, D. R., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 81, 1984, Seiten 659 bis 663

(16): Weber, F., et al., Cell, Vol. 36, 1984, Seiten 983 bis 992

(18): Jahn, G., et al., J. of Virology, Vol. 49, Nr. 2, 1984, Seiten 363 bis 370

(20): Boshart, M., et al., Cell, Vol. 41, 1985, Seiten 521 bis 530

IV. Mit einer Entscheidung, die am 5. Dezember 1994 zur Post gegeben wurde, wurde der Einspruch zurückgewiesen.

Die Neuheit wurde von der Einspruchsabteilung

anerkannt, weil in keiner der als Stand der Technik angezogenen Druckschriften ein Verfahren offenbart war, bei dem ein DNA-Stück isoliert und das Enhancer-Element an die zu exprimierende DNA gekoppelt wurde.

Im Zusammenhang mit der erfinderischen Tätigkeit wurde die Druckschrift (4) als nächstliegender Stand der Technik gewertet. Der Gegenstand des Anspruchs 1 wurde für erfinderisch befunden, weil die Druckschrift (4) zwar offenbarte, daß die Region, die den im Streitpatent beanspruchten Enhancer umfaßte, sehr stark transkribiert wurde, aber keinen Hinweis darauf enthielt, daß diese hohe Transkriptionsrate auf die Gegenwart eines Enhancers zurückzuführen war.

- V. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) legte gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung Beschwerde ein und begründete sie.
- VI. Die Beschwerdegegnerin erwiderte die Beschwerde-begründung.
- VII. In der Folge wurden weitere Schriftsätze ausgetauscht.
- VIII. Die Kammer teilte den Parteien dann in einer Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern die in der mündlichen Verhandlung zu diskutierenden Fragen mit.
- IX. Daraufhin ging ein weiterer Schriftsatz der Beschwerdegegnerin ein.
- X. Am 12. Januar 1999 fand eine mündliche Verhandlung statt, in der die Beschwerdegegnerin einen Hilfsantrag

einreichte.

Er unterscheidet sich vom Hauptantrag durch den Anspruch 1. Er enthält den am Ende des Anspruchs aufgenommenen Zusatz "wobei der Enhancer um den Faktor 3-5 besser als der von SV40, abhängig vom Wirtssystem, ist". Die Ansprüche 2 bis 6 blieben unverändert.

- XI. Die Schriftsätze der Beschwerdeführerin sowie ihre Stellungnahmen in der mündlichen Verhandlung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Hauptantrag

Die Druckschrift (4) sei, gelesen im Lichte der Druckschriften (2) und (3), für die Ansprüche 3 und 6 neuheitsschädlich, weil sie ein Plasmid (pXbaI-E) offenbare, das das MIE-Gen (major immediate early) des humanen Cytomegalievirus (HCMV) zusammen mit seinen stromaufwärts liegenden Sequenzen enthalte, und zeige, daß diese Sequenzen (die im Streitpatent beansprucht würden) beim MIE-Gen eine hohe mRNA-Synthese stimulieren könnten.

Den nächstliegenden Stand der Technik bilde die Druckschrift (16), in der es um die Konzeption eines Screening-Systems für DNA-Fragmente gehe, die Enhancer enthielten (sog. Enhancer-Falle). Der Textpassage, die von der Seite 986 auf die Seite 987 übergreife, sei zu entnehmen, daß die Enhancer-Falle erfolgreich zur Isolierung eines Enhancers aus der HCMV-MIE-Region verwendet worden sei. Der Fachmann habe also gewußt, daß es in dieser Region einen Enhancer gebe, und die zu lösende Aufgabe habe darin bestanden, ihn innerhalb der

Region zu lokalisieren.

Seite 986 der Druckschrift (16) gebe Auskunft über die Methodik, mit der das potentielle Enhancer-DNA-Unterfragment durch Sonifikation in der IE-Region aufgespürt werden könne. Demnach könne man bei Anwendung der Lehre der Druckschrift (16) ohne erfinderisches Zutun zu der beanspruchten Erfindung gelangen. Wenn man die Länge der zu sonifizierenden DNA eingrenzen wolle, lege außerdem die in der Druckschrift (4) enthaltene Information nahe, daß das 2,1 Kb lange PstI-Fragment in der IE-Region zur Stimulierung der Transkription diene. Daher sei es reine Routine, dieses Fragment auf einen Enhancer zu untersuchen.

Die Stärke des in den beanspruchten DNA-Fragmenten enthaltenen Enhancers sei zu erwarten gewesen, weil die Enhancer-Falle starke Enhancer selektiere (vgl. Druckschrift (16), S. 990). Diese Stärke sei auch nur ein "Bonus-Effekt", der nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammer nicht zur Begründung einer erfinderischen Tätigkeit ausreiche.

Hilfsantrag

Der Hilfsantrag genüge nicht den Erfordernissen des Artikels 123 (2) EPÜ, da das Merkmal "wobei der Enhancer um den Faktor 3 - 5 besser als der von SV40, abhängig vom Wirtssystem, ist" beim jetzigen Wortlaut der Ansprüche allen beanspruchten DNA-Fragmenten gemeinsam sei, während es in der ursprünglich eingereichten Fassung der Anmeldung nur im Zusammenhang mit dem C4-Fragment offenbart worden sei.

XII. Die Beschwerdegegnerin erwiderte im wesentlichen wie folgt:

Hauptantrag

Die Druckschrift (4) sei für die Ansprüche 3 und 6 nicht neuheitsschädlich, weil sie kein Verfahren offenbare, bei dem ein DNA-Stück isoliert und die HCMV-Enhancer-Region an das Gen gekoppelt werde, dessen Transkription verstärkt werden solle.

Der Fachmann hätte aus den nachstehend aufgeführten Gründen bezweifelt, daß die Druckschrift (16) eine zuverlässige Lehre für die Isolierung von Enhancern vermittele und folglich Rückschlüsse auf die Gegenwart eines Enhancers in der IE-Region von HCMV-DNA erlaube:

- Es sei keine strukturelle Definition eines Enhancers angegeben.
- Funktionell werde ein Enhancer in der Einleitung der Druckschrift definiert. Bei dem Test, der zur Ermittlung potentieller Enhancer-DNA-Fragmente durchgeführt worden sei ("Enhancer-Falle"), sei aber nicht nachgewiesen worden, daß diese Fragmente der funktionellen, auf die verstärkte Transkription abhebenden Definition eines Enhancers entsprächen.
- Aus den Ausführungen auf Seite 987 sei ersichtlich, daß mit der Enhancer-Falle artifizielle Enhancer-Fragmente selektiert werden könnten. Dies lasse Zweifel daran aufkommen, ob der Enhancer, den die Verfasser nach eigener

Aussage in der IE-Region des HCMV gefunden hätten, natürlich sei. Außerdem habe sich der mit Hilfe der Enhancer-Falle isolierte Rous-Virus-Enhancer als unwirksam erwiesen.

- Auf Seite 989 der Druckschrift (16) äußerten die Verfasser selbst Zweifel daran, daß die von ihnen isolierten Enhancer-Fragmente allein wirksam seien und auch bei allen Zelltypen ihre Funktion erfüllen würden.
- Die Aussage auf Seite 987, daß der HCMV-IE-Enhancer in etwa dasselbe Ergebnis liefere wie der von SV40, hätte den Fachmann davon abgehalten, nach dem spezifischen Fragment zu suchen, das diesen Enhancer enthalte.

Der nächstliegende Stand der Technik sei daher die Druckschrift (4), die im Lichte der Druckschriften (2) und (3) gelesen werden müsse. In der Druckschrift (2) werde die IE-Region als Region definiert, die von der RNA-Polymerase II (einem Enzym, das bekanntlich Promotoren erkenne) gut erkannt werde. Auf Seite 662 der Druckschrift (4) werde über die IE-Gene gesagt, daß sie cis-aktive Regulatorsequenzen aufwiesen, die positiv reguliert werden könnten. In keiner der Druckschriften sei erwähnt, daß in der IE-Region ein Enhancer liege.

Ausgehend von dieser Druckschrift könne die zu lösende Aufgabe in der Identifizierung und Charakterisierung desjenigen Elements in der IE-Region gesehen werden, das die Transkription stimuliere. Die im Streitpatent beschriebene Lösung, wonach es sich um ein Enhancer-Fragment handle, sei somit überraschend.

Auch habe der Fachmann keinen Anlaß gehabt, nach einem speziellen Fragment, das den HCMV Enhancer enthält, zu suchen, da dieser Enhancer in der Druckschrift (16) zwar als starker Enhancer beschrieben sei, jedoch nicht stärker als der SV40 Enhancer.

Schließlich sei noch darauf hinzuweisen, daß der IE-Enhancer sehr stark und kommerziell sehr erfolgreich sei.

Hilfsantrag

In der Patentbeschreibung in der eingereichten Fassung (Zeilen 34 und 35) sei offenbart, daß der HCMV-Enhancer, abhängig vom Wirtssystem, um den Faktor 3-5 besser sei als der von SV40. In einem Beispiel werde diese Eigenschaft für den C4-Enhancer nachgewiesen. Im allgemeinen Teil der Beschreibung werde kein Unterschied zwischen allen in Frage kommenden Enhancer-Fragmenten gemacht. Daher gebe es keinen Grund zur Annahme, daß die beanspruchten Enhancer die Transkriptionsrate in einem anderen als dem bei C4 nachgewiesenen Umfang steigern würden. Somit seien die Erfordernisse des Artikels 123 (2) EPÜ erfüllt.

- XIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 0 173 177.
- XIV. Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung der Beschwerde (Hauptantrag) oder hilfsweise die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents mit den in der mündlichen Verhandlung eingereichten Ansprüchen 1 bis 6.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

Hauptantrag

Artikel 54 EPÜ: Neuheit

2. Die Druckschrift (4) offenbart, daß die Transkriptionsrate der HCMV-Struktur-DNA, die für die 1,95 Kb lange IE-mRNA codiert und von Natur aus stromabwärts von der DNA-Regulationsregion liegt, die nun in Anspruch 1 des Streitpatents beansprucht wird, in Gegenwart dieser Regulationsregion höher ausfällt als ohne sie (S. 661, rechte Spalte). Es wurde vorgebracht, daß diese Lehre als Verfahren zur Verbesserung der Genexpression im Sinne der Ansprüche 3 und 6 des Streitpatents verstanden werden könne; dies hänge allerdings davon ab, wie der Wortlaut dieser Ansprüche auszulegen sei (s. vorstehend Absatz I).
3. Nach Auffassung der Kammer impliziert der Wortlaut der Ansprüche 3 und 6 und insbesondere der Begriff "eingebaut", daß in einem experimentellen Verfahrensschritt das zu exprimierende (d. h. zu transkribierende) Strukturgen und die betreffende Regulationsregion gekoppelt werden. Eine Situation wie in der Druckschrift (4), bei der die Transkription von einem DNA-Fragment erfolgt, wobei die Regulationsregion und das Strukturgen von Natur aus nebeneinanderliegen, fällt nicht unter den Schutzbereich der Ansprüche. Daher wird die Neuheit anerkannt.

Artikel 56 EPÜ: erfinderische Tätigkeit

4. Als nächstliegenden Stand der Technik hat die Beschwerdeführerin die Druckschrift (16) angezogen. Sie offenbart ein Screening-System für Enhancer, die sog. Enhancer-Falle. Das Screening nach Enhancer-DNA-Fragmenten erfolgt in der Weise, daß die Fragmente darauf getestet werden, ob sie Enhancer-freies SV40 (das keine DNA replizieren kann) zur Replikation und zur Bildung infektiöser Viruspartikel befähigen. Von der Gegenwart des Enhancers in der neu gebildeten viralen DNA vergewissert man sich dann, indem man nach erneuter Excision testet, ob er in vitro die Transkription von Kaninchen-beta-Globin-DNA erhöht. In der Textpassage, die von der Seite 986 auf die Seite 987 übergreift, heißt es, daß die Enhancer-Falle erfolgreich zur Isolierung eines Enhancers aus der IE-Region von HCMV-DNA eingesetzt wurde. Auf Seite 989 wird allerdings weiter ausgeführt, daß "es ... offenbar allgemeine Enhancer-Elemente ... wie die Enhancer von ... und des Cytomegalievirus gibt, die in CV1-Zellen, menschlichen HeLa-Zellen und sogar Froschnierenzellen (Xenopus) gut funktionieren (... , unveröffentlichte Ergebnisse)".

5. Als ein Schlüsselargument bringt die Beschwerdegegnerin vor, daß der Fachmann ernsthafte Zweifel gehabt hätte, ob die Lehre der Druckschrift (16) zur Isolierung echter Enhancer führen würde (s. vorstehend Absatz XII). Ihres Erachtens bildet die Druckschrift (4) den nächstliegenden Stand der Technik. Gegenstand dieser Druckschrift ist eine Studie über die Promotor-Regulationsregion des MIE-Gens des HCMV. Seite 661 ist zu entnehmen, daß die DNA stromaufwärts vom MIE-Gen, die den MIE-Promotor enthält, eine Transkriptionsrate

ermöglicht, die ungefähr zweimal höher als diejenige ist, die mit dem späten Adenovirus-Promotor erreicht wird. Erwähnt wird auch, daß die Sequenz stromaufwärts von der CAAT-Box in der Promotorregion für die In-vitro-Transkription nicht unbedingt erforderlich ist, da diese auch ohne sie abläuft, allerdings mit einer niedrigeren Rate. Aus diesen Angaben wird jedoch keine Schlußfolgerung gezogen. Insbesondere wird nicht angedeutet, daß stromaufwärts von der CAAT-Box ein Enhancer liegen könnte.

6. Die Kammer hat zu entscheiden, ob die Lehre der Druckschrift (16) insgesamt, wie von der Beschwerdegegnerin geltend gemacht, von so zweifelhafter Aussagekraft ist, daß sie der Fachmann außer acht gelassen hätte, obwohl dort die Gegenwart eines Enhancers in der IE-Region des HCMV-Genoms offenbart ist.
7. Daß die Druckschrift (16) keine strukturelle Definition eines Enhancers enthält, entwertet ihre Offenbarung nicht, da auch nach dem Anmeldetag des Streitpatents keine Konsensus-Sequenzen für Enhancer bekannt waren (Druckschrift (20), S. 527). Am Anmeldetag wurden Enhancer funktionell definiert, und zwar so, wie in der Einleitung der Druckschrift (16) beschrieben. Der Fachmann hätte nicht daran gezweifelt, daß die Verfasser der Druckschrift (16) versucht haben, das zu isolieren, was man gemeinhin unter einem Enhancer versteht.
8. Der in der Druckschrift (16) offenbarte Screening-Test (s. vorstehend Absatz 4) liefert keinen direkten Nachweis für die Stimulierung der Transkription, weil lediglich die Fähigkeit des SV40 zur Replikation und Lyse des Wirts gemessen wird. Der linken Spalte auf

Seite 984 ist jedoch zu entnehmen, daß der Replikation eine "starke Enhancer-bedingte T-Antigensynthese" vorausgeht. Damit zeigt der Test - wenn auch nur indirekt -, daß die Transkription stimuliert worden ist. Daß die aus der Virusnachzucht isolierten mutmaßlichen Enhancer-Fragmente die Transkription zu stimulieren vermögen, bestätigt zudem ein In-vitro-Transkriptionstest. Vor diesem Hintergrund ist es plausibel, daß sich im Test eine Stimulation der Transkription in vivo und in vitro widerspiegelt.

9. Zur Isolierung **künstlicher** Enhancer-Sequenzen kam es bei einem Versuch, der (wenngleich unwissentlich) so konzipiert war, daß nur solche künstlichen Sequenzen aufgespürt wurden, weil die bei diesem Versuch verwendete Quelle der vermuteten **natürlichen** Enhancer-Sequenzen (d. h. zelluläre DNA) in Wirklichkeit keinerlei natürliche Enhancer-Sequenzen enthielt. Der Fachmann hätte daraus nicht abgeleitet, daß sich bei Verwendung viraler DNA mit der Enhancer-Falle keine natürlichen Enhancer-Sequenzen isolieren lassen, weil bekannt war, daß Viren Enhancer tragen.

10. Was schließlich die Aussage auf Seite 989 betrifft, daß "es im Unterschied zu den Polyoma-Enhancern ... offenbar allgemeine Enhancer-Elemente mit geringer oder gar nicht vorhandener Gewebe- oder Artspezifität wie die Enhancer von ... und des Cytomegalievirus gibt, die in CV1-Zellen, menschlichen HeLa-Zellen ... gut funktionieren (... , unveröffentlichte Ergebnisse)", so ist die Kammer nicht davon überzeugt, daß der Fachmann aus dieser Aussage Zweifel an der Funktionsfähigkeit des HCMV-Enhancers in anderen als CV1-Zellen herausgelesen hätte. Die hier angestellte Überlegung scheint vielmehr dem

Umstand zu gelten, daß es, je nach Wirtsspektrum, zwei Arten von Enhancern geben könnte. Zudem kann der Satz "Es stellt sich die Frage, ob unsere Enhancer-Falle nur ein Test auf Enhancer-Funktionen ist oder noch eine andere virusspezifische Funktion voraussetzt" nicht so verstanden werden, als zweifelten die Verfasser daran, daß die Enhancer-Falle echte Enhancer aufspürt. Im unmittelbar folgenden Satz heißt es nämlich: "Wir halten letzteres für unwahrscheinlich, weil ... Enhancer aus vielen nicht miteinander verwandten Viren an die Stelle des SV40-Enhancers treten können."

11. Alles in allem wäre dem Fachmann klar gewesen, daß die Druckschrift (16) nicht der Beschreibung von Versuchen dienen sollte, durch die bei einem DNA-Fragment die für die Definition des Enhancers maßgebenden Eigenschaften nachgewiesen wurden, sondern als leicht nachvollziehbares Protokoll gedacht war, das beinahe zwangsläufig zur Isolierung von Enhancern führt. Der Fachmann hätte daher keinen vernünftigen Grund gesehen, die sich bei Befolgung des Protokolls ergebenden experimentellen Beweise für die Gegenwart eines Enhancers in der IE-Region des HCMV-Genoms in Frage zu stellen. Die Druckschrift (16) wäre demnach als hochrelevantes Dokument eingestuft worden.
12. Die Druckschrift (4) hebt dagegen auf den Promotor in der im Streitpatent beanspruchten IE-Region des HCMV ab. Daß ein Enhancer vorhanden sein könnte, wird nicht angesprochen.
13. Die Frage, welche Druckschrift den nächstliegenden Stand der Technik verkörpert, war schon Gegenstand vieler Beschwerdekammerentscheidungen. In der Sache T 254/86

(ABl. EPA 1989, 115) wurde der objektiv nächstliegende Stand der Technik definiert als das erfolgversprechendste Sprungbrett zur Erfindung, das dem Fachmann zur Verfügung stand. Der Entscheidung T 606/89 (vom 18. September 1990) zufolge ist der nächstliegende Stand der Technik das, was für einen ähnlichen Zweck eingesetzt wird und strukturell und funktionell möglichst wenig geändert werden muß. In Anlehnung an diese Rechtsprechung gelangt die Kammer zu dem Schluß, daß die Druckschrift (16) den nächstliegenden Stand der Technik bildet.

14. Ausgehend von der Druckschrift (16) kann die objektiv zu lösende technische Aufgabe darin gesehen werden, aus der IE-Region von HCMV-DNA das Unterfragment zu isolieren, das einen Enhancer enthält.
15. In Anbetracht des angegebenen Beispiels ist die Kammer davon überzeugt, daß diese Aufgabe gelöst worden ist.
16. Die Druckschrift (16) gibt Auskunft darüber, mit welcher Methodik sich Unterfragmente aus dieser Region isolieren und auf Enhancer-Aktivität testen lassen. Auf diese Methodik der Druckschrift (16) wird auch im Streitpatent verwiesen. Somit erforderte die Isolierung der Enhancer-DNA-Fragmente nach Auffassung der Kammer nur Standardklonierungstechniken, die dem Fachmann zum Prioritätszeitpunkt, also 1984, durchaus zu Gebote standen. Der Fachmann hätte auch die Druckschrift (4) gekannt, der zu entnehmen ist, daß das PstI-m-Fragment in der IE-Region auf die Transkription stimulierend wirkt. Dies berechtigte zu der Erwartung, daß der Enhancer in dieser Region liegen könnte, und machte es noch leichter, ihn zu isolieren. Die Strukturmerkmale

der IE-Region des HCMV sind aus der Druckschrift (18) bekannt.

17. Die Beschwerdegegnerin hat als Beweisanzeichen für eine erfinderische Tätigkeit den großen kommerziellen Erfolg des Enhancers ins Feld geführt, der seiner Stärke zuzuschreiben sei. Der kommerzielle Erfolg kann nun aber allenfalls in Zweifelsfällen zugunsten einer erfinderischen Tätigkeit herangezogen werden und ist kein Ersatz für die technisch-fachmännische Bewertung der Erfindung gegenüber dem Stand der Technik (siehe "Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts", 3. Auflage 1998, S. 156, Punkt 7.1 "Allgemeines"). Wie oben in Punkt 15 dargelegt wurde, sieht die Kammer nach technisch-fachmännischer Beurteilung der beanspruchten Erfindung im Lichte der Druckschriften (16) und (4) keine erfinderische Leistung. Im vorliegenden Fall hat die Kammer im übrigen keine ausreichenden Erkenntnisse darüber, ob der kommerziell erfolgreiche Enhancer unter den Anspruchswortlaut fällt.

18. Die Beschwerdegegnerin hat auch vorgebracht, daß die Aussage der Druckschrift (16), daß der IE-Enhancer des HCMV ebenso stark sei wie der SV40-Enhancer, den Fachmann möglicherweise davon abgehalten hätte, nach dem speziellen Fragment zu suchen, das ihn enthält. Die Kammer ist nicht davon überzeugt, daß die Existenz des SV40-Enhancers den Fachmann davon abbrächte, sich um die Isolierung eines anderen Enhancers aus einer anderen Quelle zu bemühen, selbst wenn es Gründe für die Annahme gab, daß beide gleich stark wären.

19. Der Hauptantrag wird daher wegen mangelnder

erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen.

Hilfsantrag

Artikel 123 (2) EPÜ

20. Der Hilfsantrag unterscheidet sich vom Hauptantrag durch den am Ende des Anspruchs 1 aufgenommenen Zusatz "wobei der Enhancer um den Faktor 3 - 5 besser als der von SV40, abhängig vom Wirtssystem, ist."

21. In bezug auf Lokalisierung und Stärke des beanspruchten Enhancers offenbart die Anmeldung in der eingereichten Fassung folgendes:

"Der Enhancer ist in der HCMV-DNA im HindIII E-Fragment lokalisiert (...), das das Pst I-m Fragment umfaßt (...). Nach Anspruch 2 wurden 2 Recombinanten isoliert, die 341 bzw. 262 bp HCMV-DNA enthielten, angeordnet bei Position -118 bis -458 bzw. -263 bis -524 der publizierten DNA-Sequenz (...). Die Überlappung von 196 bp enthält einen wesentlichen Teil des Enhancers. Deletionsmutanten (...) sind ebenfalls Enhancer-aktiv" (S. 1, Zeilen 13 bis 24). Auf Seite 1, Zeilen 34 und 35 heißt es weiter: "Damit ist der Enhancer um den Faktor 3 - 5 besser als der von SV40, abhängig vom Wirtssystem." Danach folgt ein Beispiel, das zeigt, daß das C4-DNA-Fragment, das sich von -263 bis -524 erstreckt, die Transkriptionsrate um zwei Größenordnungen steigert.

22. Diese Ausführungen belegen ausdrücklich, daß das C4-DNA-Fragment die neu beanspruchte Eigenschaft besitzt. Eine explizite Offenbarung, wonach auch die in Anspruch 2, der auf Anspruch 1 rückbezogen ist, genannten Enhancer

diese Eigenschaft aufweisen, gibt es nicht.

23. Die Kammer stellt fest, daß die im auf Anspruch 1 rückbezogenen Anspruch 2 beanspruchten Fragmente, die sich von Position -524 bis -458 und von Position -463 bis -118 erstrecken, nicht das 196 bp lange DNA-Fragment enthalten, das auf Seite 1 als wichtiger Teil des Enhancers beschrieben wird. Daraus folgt, daß die ursprünglich eingereichte Fassung des Patents nicht einmal implizit offenbart, daß die obengenannten Fragmente - ebenso wie der vollständige Enhancer - die Transkription im Vergleich zu SV40 um den Faktor 3 - 5 verbessern.
24. Mindestens der Gegenstand des Anspruchs 2 war somit in der Anmeldung in der ursprünglichen eingereichten Fassung nicht offenbart. Da der Hilfsantrag den Erfordernissen des Artikels 123 (2) EPÜ nicht genügt, wird er zurückgewiesen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

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

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Die Vorsitzende:

U. Bultmann

U. Kinkeldey