

Interner Verteilerschlüssel:

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

E N T S C H E I D U N G
vom 5. Oktober 1999

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0466/96 - 3.3.4

Anmeldenummer: 85110496.8

Veröffentlichungsnummer: 0173915

IPC: C12N 11/04

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Biokatalysator und Verfahren zu seiner Herstellung

Patentinhaber:

Klein, Joachim, Prof. Dr., et al

Einsprechender:

- (01) Myre Mory, Olivier de la
(02) Champagne Moët & Chandon

Stichwort:

Biokatalysator/KLEIN

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 56

Schlagwort:

- "Neuheit (bejaht)"
"Erfinderische Tätigkeit (bejaht)"

Zitierte Entscheidungen:

-

Orientierungssatz:



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 0466/96 - 3.3.4

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4
vom 5. Oktober 1999

Beschwerdeführer I:
(Einsprechender 01)

Myre Mory, Olivier de la
166 Boulevard Haussmann
F-75008 Paris (FR)

Vertreter:

Portal, Gérard
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
F-75340 Paris Cédex 07 (FR)

Beschwerdeführerin II:
(Einsprechende 02)

Champagne Moët & Chandon
20 avenue de champagne
F-51200 Epernay (FR)

Vertreter:

Warcoin, Jacques
Cabinet Régimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris (FR)

Beschwerdegegner:
(Patentinhaber)

Klein, Joachim, Prof. Dr., et al
Hühnerkamp 21
D-38104 Braunschweig (DE)

Vertreter:

Lins, Edgar, Dipl.-Phys. Dr. jur.
Gramm, Lins & Partner
Theodor-Heuss-Straße 1
D-38122 Braunschweig (DE)

Angefochtene Entscheidung:

**Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts, die am
25. März 1996 zur Post gegeben wurde und mit**

der der Einspruch gegen das europäische
Patent Nr. 0 173 915 aufgrund des
Artikels 102 (2) EPÜ zurückgewiesen worden
ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. M. Kinkeldey
Mitglieder: L. Galligani
C. Holtz

Sachverhalt und Anträge

I. Auf die europäische Patentanmeldung Nr. 85 110 496.8 wurde das europäische Patent 0 173 915 mit 24 Ansprüchen erteilt. Die Ansprüche 1, 10 und 18 lauteten wie folgt:

"1. Verfahren zur Herstellung eines Biokatalysators mit immobilisierten Zellen, bei dem die Zellen in eine durch ein Vernetzungsmittel zum Gel werdende, aus einer wäßrigen Phase gebildeten Flüssigkeit eingebracht werden und anschließend durch Vernetzung der Biokatalysator mit oder ohne einen mechanischen Träger gebildet wird, dadurch gekennzeichnet, daß der die Zellen enthaltende Kern von einer gelbildenden Flüssigkeit umgeben wird und daß die Vernetzung des Gels unter Einwirkung eines aus dem Kern diffundierenden Vernetzungsmittels an dem Kern erfolgt, so daß eine von den Zellen freie Schutzschicht aus dem vernetzten, keine Durchlässigkeit für die Zellen aufweisenden Gel gebildet wird, die den die Zellen enthaltenden Kern umschließt."

"10. Biokatalysator mit immobilisierten Zellen, bei dem die Zellen in eine durch eine wäßrige Phase gebildete Flüssigkeit eingebracht sind und dessen Oberfläche durch eine Schutzschicht aus einem vernetzten, den die Zellen enthaltenden Kern mit oder ohne einen mechanischen Träger umschließenden Gel gebildet ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzschicht frei von den Zellen und mit einem aus dem Kern diffundierten Vernetzungsmittel gebildet ist."

"18. Verfahren zur Herstellung eines Biokatalysators mit immobilisierten Zellen, bei dem die Zellen in eine durch ein Vernetzungsmittel zum Gel werdende, aus einer

wäßrigen Phase gebildeten Flüssigkeit eingebracht werden und anschließend der Biokatalysator mit oder ohne einen mechanischen Träger gebildet wird, dadurch gekennzeichnet, daß die die Zellen enthaltende Flüssigkeit von der gelbildenden Flüssigkeit umgeben wird und anschließend vor einer Vermischung der die Zellen enthaltenden Flüssigkeit mit der gelbildenden Flüssigkeit in das Vernetzungsmittel gelangt, wodurch eine keine Durchlässigkeit für die Zellen aufweisende Schutzschicht durch das vernetzte Gel gebildet wird."

Ansprüche 2 bis 9 bezogen sich auf besondere Ausführungsarten des Verfahrens nach Anspruch 1, Ansprüche 11 bis 17 auf besondere Ausführungsarten des Biokatalysators nach Anspruch 10 und Ansprüche 19 bis 24 auf besondere Ausführungsarten des Verfahrens nach Anspruch 18.

- II. Gegen die Patenterteilung legten zwei Parteien (Einsprechende 01 und 02) unter Artikel 100 a) bis c) EPÜ Einspruch ein.
- III. Mit Entscheidung vom 25. März 1996 wies die Einspruchsabteilung die Einsprüche gemäß Artikel 102 (2) EPÜ zurück. Nach ihrer Meinung standen die genannten Einspruchsgründe der Aufrechterhaltung des Patents in unveränderter Form nicht entgegen. Insbesondere seien die beanspruchten Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 18 und der Biokatalysator nach dem Anspruch 10 neu im Hinblick auf die folgenden Entgeghaltungen:
- (1) Wang H. Y. et al., Biotechnology and Bioengineering Symp., Nr. 12, 1982, Seiten 139 bis 146, unter Einbeziehung der darin zitierten

Entgegenhaltung:

- (2) Wang H. Y. et al., Biotechnology and Bioengineering, Vol. XXIV, 1982, Seiten 1827 bis 1838;

und

- (4) französische Übersetzung von JP-A-57-150 385 (Takara Shuzo S.A.), veröffentlicht am 17. September 1982, unter Einbeziehung der darin zitierten Entgegenhaltung:

- (5) Wada, M et al. Nogeï kagaku-kai taikai koen yoshishu, 1980, Seite 18, französische Übersetzung.

Nach Auffassung der Einspruchsabteilung beruhten die beanspruchten Verfahren und der Biokatalysator auch auf einer erfinderischen Tätigkeit im Hinblick auf die folgende, weitere Entgegenhaltung in Verbindung mit den obigen Entgegenhaltungen:

- (6) Kondo, A., in "Microcapsule Processing and Technology", (J. Wade van Valkenburg ed.), Marcel Dekker Inc., New York (US) und Basel (CH), 1979, Kapitel 7, Seiten 59 bis 69.

IV. Gegen diese Entscheidung haben die Beschwerdeführer (Einsprechende 01 und 02) Beschwerde erhoben und diese begründet. Die Beschwerdegegner (Patentinhaber) reichten ihre Erwiderung ein.

V. In einer Mitteilung gemäß Artikel 11, Absatz 2 der

Verfahrensordnung der Beschwerdekammern stellte die Kammer die zur Diskussion stehenden Fragen dar. In Antwort darauf reichte die Beschwerdeführerin II eine Erklärung von Prof. H. Y. Wang ein, die von den Beschwerdegegnern kommentiert wurde.

VI. Am 5. Oktober 1999 fand eine mündliche Verhandlung statt. Der Beschwerdeführer I war frist- und formgerecht geladen, jedoch in der Verhandlung nicht vertreten.

VII. Die wesentlichen Argumente beider Beschwerdeführer können wie folgt zusammengefaßt werden:

a) Das Verfahren nach Anspruch 1 und der Biokatalysator nach Anspruch 10 seien gegenüber der Entgegenhaltung (1), ggf. unter Berücksichtigung der darin zitierten weiteren Entgegenhaltung (2), nicht neu. Insbesondere beschreibe Entgegenhaltung (1) ein Verfahren, wonach in Ê-Carrageenan nach dem Verfahren der Entgegenhaltung (2) immobilisierte Hefe-Zellen in einer aus 2 % Ca-Alginat bestehenden Schutzschicht ("coating") umschlossen werden, um das Auswandern der Zellen vom Kern ("cell leakage") zu vermeiden. Im Gegensatz zur Auffassung der Einspruchsabteilung hätte diese Schutzschicht nicht bereits in vernetzter Form aufgesprüht werden können, da eine 2 % Ca-Alginat-Lösung zum Aufsprühen nicht herstellbar sei. Eine solche Schutzschicht werde üblicherweise durch Eintauchen der immobilisierten Zellen zuerst in Na-Alginat und dann in CaCl₂ aufgebracht. Während dieses Arbeitsschrittes diffundieren die aus der früheren Immobilisierung noch vorhandenen K-Ionen vom Kern nach außen, und es finde somit die Vernetzung des Alginats zur Schutzschicht auch von innen statt.

Dieses Vorgehen entspreche dem Verfahren nach Anspruch 1, und deswegen sei auch der vorbeschriebene Biokatalysator identisch mit dem nach Anspruch 10.

- b) Der Biokatalysator nach Anspruch 10 sei auch gegenüber der Entgegenhaltung (4), ggf. unter Berücksichtigung der dort erwähnten Entgegenhaltung (5), nicht neu. Diese beschreibe u. a. im Ca-Alginat immobilisierte Zellen, die durch eine zweite Schicht aus vernetztem Alginat umgeben sind.
- c) Das Verfahren nach Anspruch 1, der Biokatalysator nach Anspruch 10 sowie das Verfahren nach Anspruch 18 seien insbesondere im Hinblick auf die Entgegenhaltung (1) in Verbindung mit den allgemeinen Kenntnissen des Fachmannes, wie sie sich z. B. in der Entgegenhaltung (6) widerspiegeln, nicht als erfinderisch anzusehen. Die Entgegenhaltung (1) stelle den nächstliegenden Stand der Technik dar. Diese befasse sich mit der gleichen Aufgabe, d. h. einen Biokatalysator zu erstellen, bei dem das Auswandern der Zellen and deren Wachstum außerhalb der immobilisierenden Gel-Matrix verhindert wird, und schlage dafür vor, die immobilisierten Zellen in einer aus u. a. Ca-Alginat bestehenden Schutzschicht ("coating") zu umschließen. Es sei dem Fachmann allgemein bekannt, wie solche Schutzschicht durch Eintauchen der immobilisierten Zellen zuerst in Na-Alginat und dann in CaCl_2 gebildet werden kann (siehe z. B. Entgegenhaltungen (4) und (6)). Die Mengen der aus der früheren Immobilisierung noch vorhandenen K- oder Ca-Ionen reichen aus, um eine Vernetzung des Alginats zur Schutzschicht zu verursachen. Insbesondere beschreibe die Entgegenhaltung (6) in

der Abbildung 7.1 (c), wie man das Kernmaterial mit der gelbildenden Flüssigkeit umgibt und anschließend in das Vernetzungsmittel einführt, wodurch eine Schutzschicht durch das vernetzte Gel gebildet wird. Dieses Vorgehen entspreche genau dem Verfahren nach Anspruch 18.

- d) Die Beschwerdeführerin II hat ihre Einwände unter Artikeln 83 und 123 (2) EPÜ, die sie in ihrer Beschwerdebegründung in allgemeiner Form dargelegt hatte, nicht weiterverfolgt.

VIII. Die Beschwerdegegner (Patentinhaber) tragen demgegenüber im wesentlichen vor, daß es unwahrscheinlich und auch nicht bewiesen sei, daß, wenn man nach dem Verfahren der Entgegenhaltung (1) unter Berücksichtigung der Entgegenhaltung (2) vorgeht, genügend Ionen im Kern vorhanden sind, um eine Vernetzung von innen nach außen an der Grenzschicht zu bewirken. Die Vernetzung von innen nach außen sei das kennzeichnende Merkmal des Verfahrens nach Anspruch 1 und habe zur Folge, daß die Porengröße im innersten Teil der Schutzschicht an der Grenze mit dem Kern am geringsten sei. Nur so könne die absolut zellenfreie Schutzschicht hergestellt werden, die den Biokatalysator nach Anspruch 10 kennzeichne. Daher könnten weder Entgegenhaltung (1) noch Entgegenhaltung (4) als neuheitsschädlich für die Ansprüche 1 und 10 angesehen werden.

Keine der zitierten Entgegenhaltungen lege eine in situ Vernetzung von innen nach außen, also vom Kern ausgehend, nahe. Deren Kombination mit den Mikrokapselungsverfahren gemäß Entgegenhaltung (6) hätte der Fachmann nicht in Betracht gezogen, da diese Verfahren

für andere und andersartige Anwendungsfälle beschrieben und für lebende Zellen offensichtlich nicht geeignet seien. Daher seien die Verfahren nach Ansprüche 1 und 18 und der Biokatalysator nach Anspruch 10 als erfinderisch anzusehen.

IX. Die Beschwerdeführer beantragten die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.

Die Beschwerdegegner beantragten, die Beschwerde zurückzuweisen.

Entscheidungsgründe

Neuheit (Artikel 54 EPÜ)

1. Bei der Beurteilung der Neuheitsschädlichkeit einer Entgegenhaltung ist deren wahrer Offenbarungsgehalt in seiner Gesamtheit zu beurteilen und es muß entschieden werden, welche Lehre die Entgegenhaltung dem Fachmann tatsächlich "zugänglich" macht. Die schriftliche Beschreibung schließt nicht nur die explizite, sondern auch die implizite Vermittlung technischer Information ein. Wenn die Entgegenhaltung - wie hier im Falle von Entgegenhaltungen (1) und (4) - einen ausdrücklichen Hinweis auf eine andere Entgegenhaltung enthält, dann ist die Offenbarung dieser zweiten Entgegenhaltung als Bestandteil der ersten anzusehen.

2. Im vorliegenden Fall geht es darum zu entscheiden, ob Entgegenhaltung (1) oder (4), ggf. unter Berücksichtigung der Entgegenhaltung (2) bzw. (5), dem Fachmann die technische Lehre zugänglich macht, einen

aus immobilisierten Zellen bestehenden Biokatalysator in einer zellfreien Schutzschicht zu umschließen, die durch eine in situ Vernetzung **von innen nach außen** einer gelbildenden Flüssigkeit hergestellt wird.

3. Entgegenhaltung (1) beschreibt ein Verfahren, wonach in Ê-Carrageenan nach dem Verfahren der Entgegenhaltung (2) immobilisierte Hefe-Zellen u. a. in einer aus 2 % Ca-Alginat bestehenden Schutzschicht ("coating") umschlossen werden, um das Auswandern der Zellen aus dem Kern ("cell leakage") ins Gärungsmilieu zu vermeiden. Tabelle I auf Seite 145 zeigt, daß diese technische Maßnahme, insbesondere im Falle einer Schutzschicht aus Ca-Alginat, das Auswandern der Zellen tatsächlich verhindern kann. Wie die Schutzschicht hergestellt wurde, wird in der Entgegenhaltung (1) nicht beschrieben und daher können darüber nur Wahrscheinlichkeitsüberlegungen angestellt werden, wie von den Beschwerdeführern vorgetragen. Es ist aber nicht gerechtfertigt, sich bei der Beurteilung der Neuschädlichkeit einer Entgegenhaltung auf solche Überlegungen zu stützen. Selbst wenn man annimmt, daß die Schutzschicht durch Eintauchen der immobilisierten Zellen zuerst in Na-Alginat und dann in CaCl₂ hergestellt wurde, bedeutet dies aber jedenfalls eine Vernetzung **von außen nach innen**. Die Behauptung der Beschwerdeführer, daß aus der früheren Immobilisierung der Zellen in Ê-Carrageenan noch K-Ionen vorhanden waren, die aus dem Kern nach außen diffundierten und damit auch eine Vernetzung des Alginats von innen bewirkten, ist eine Vermutung, die durch keinerlei Beweise erhärtet wurde und daher nicht ausreicht, um die Neuheit des Verfahrens nach Anspruch 1 in Frage zu stellen.

4. Was die Neuheit des Biokatalysators nach Anspruch 10 betrifft, machen die Beschwerdegegner die unterschiedliche, räumliche Verteilung der Porengrößen innerhalb der Schutzschicht geltend (siehe Absatz VIII, ersten Absatz oben), die man zwangsläufig erzielt, wenn man die Vernetzung von innen nach außen, anstatt - wie üblich - von außen nach innen durchführt. Nach Auffassung der Kammer ist dieses Argument technisch korrekt und überzeugend. Es ist in der Tat glaubhaft, daß die Porenstruktur der Schutzschicht, die sich aus der Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 ergibt, sich von der Struktur unterscheidet, die durch die Anwendung von bekannter Vernetzungsverfahren von außen nach innen entstehen würde, weil beim ersteren Verfahren sich die kleinsten Porenvolumen unmittelbar an der Kontaktfläche des Kerns bilden. Dieses ist ein verfahrenbedingtes, strukturelles Merkmal und kann daher durch Bezugnahme auf das Verfahren ("product-by-process") definiert werden. Der Biokatalysator nach Anspruch 10 ist aus diesen Gründen neu nicht nur im Hinblick auf die Entgegenhaltung (1), sondern auch im Hinblick auf die Entgegenhaltung (4), die sich ausdrücklich auf ein Vernetzungsverfahren von außen nach innen bezieht.
5. Die Neuheit des Verfahrens nach Anspruch 18 wurde nicht in Frage gestellt. Die Beschwerdekammer ist ebenfalls der Meinung, daß es neu ist.
6. Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß keine der genannten Entgegenhaltungen neuheitsschädlich ist.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

7. Entgegenhaltung (1) stellt den nächstliegenden Stand der Technik dar. Sie befaßt sich - wie das vorliegende Patent - mit dem technischen Problem des Auswanderns von Zellen aus der Gel-Matrix, worin sie immobilisiert worden sind, in das Gärungsmilieu. Als Lösung dafür schlägt die Entgegenhaltung die Herstellung einer Schutzschicht aus inerten Materialien, u. a. 2 % Ca-Alginat, um den zellenenthaltenden Kern vor.
8. Hinsichtlich der Offenbarung der Entgegenhaltung (1) ist im vorliegenden Fall die Aufgabe wie folgt zu formulieren: ein alternatives Verfahren zur Herstellung eines Biokatalysators mit immobilisierten Zellen zur Verfügung zu stellen, wobei das Auswandern der Zellen aus dem Kern wirksam verhindert wird.
9. Zur Lösung dieser Aufgabe werden das Verfahren nach Anspruch 1, der Biokatalysator nach Anspruch 10 sowie das Verfahren nach Anspruch 18 vorgeschlagen. Das gemeinsame wesentliche Merkmal dieser Lösungen ist, daß die Vernetzung der gelbildenden Flüssigkeit zur Schutzschicht ganz (Ansprüche 1 und 10) oder teilweise (über den Zeitfaktor in Anspruch 18; siehe das Merkmal "die die Zellen enthaltende Flüssigkeit von der gelbildende Flüssigkeit umgeben wird und anschließend vor einer Vermischung der die Zellen enthaltenden Flüssigkeit mit der gelbildenden Flüssigkeit in das Vernetzungsmittel gelangt") **von innen nach außen** stattfindet.
10. Nach Auffassung der Kammer hätte der Fachmann, von Entgegenhaltung (1) ausgehend, in erster Linie versucht, entweder andere Schichtmittel zu untersuchen oder das beschriebene Verfahren zu optimieren. Bei der

Herstellung einer Schutzschicht aus einer gelbildenden Flüssigkeit, z. B. aus Alginat, konnte der Fachmann weder aus der Entgegenhaltung (1) noch aus den anderen zitierten Entgegenhaltungen Hinweise auf eine Vernetzung von innen nach außen entnehmen. Deswegen wären etwaige Optimisierungsversuche im Rahmen der üblichen Umhüllungsverfahren für biologisches Material geblieben, in denen die Vernetzung von außen nach innen stattfindet (siehe z. B. Entgegenhaltung (4)).

11. Nach Auffassung der Kammer wäre dabei der Fachmann auch nicht in naheliegender Weise auf die Idee gekommen, die in der Entgegenhaltung (6) beschriebene Mikrokapselungstechnik anzuwenden, weil diese keinerlei Hinweise auf eine mögliche Anwendung für die Mikrokapselung von biologischem Material gibt. Auf Seite 60, unter "Core Materials" und in der Tabelle 7.1 unter "Core" erwähnt diese Entgegenhaltung als in Frage kommende Kernmaterialien entweder wasserunlösliche solide Pulver oder flüssige Öle oder weitere anorganische oder organische Zusammensetzungen wie photographische Emulsionen, Kerosin oder Amine. Das Argument, daß der Fachmann ohne weiteres diese Mikrokapselungstechnik als ein alternatives Verfahren zur Herstellung einer Schutzschicht zur Verhinderung des Auswandern von Zellen in einem Biokatalysator verwendet hätte, beruht auf einer unzulässigen rückschauenden Betrachtungsweise, da nicht erkennbar ist, warum der Fachmann diese Entgegenhaltung überhaupt in Betracht gezogen hätte oder warum er angenommen hätte, daß das darin beschriebene Verfahren für die Mikrokapselung der dort genannten Materialien auch für die Herstellung einer Schutzschicht für einen aus immobilisierten Zellen bestehenden Kern geeignet gewesen wäre.

12. Daher beruhen die unabhängigen Ansprüche 1, 10 und 18 und, konsequenterweise, auch die von diesen abhängigen Ansprüche auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne des Artikels 56 EPÜ.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerden werden zurückgewiesen.

Die Geschäftsstellebeamtin:

Die Vorsitzende:

U. Bultmann

U. M. Kinkeldey